

JANICELI BLANCA CARLOTTO HABLICH SILVESTRE

COMPARAÇÃO DE ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS ENTRE DOIS
MÉTODOS DE LOCALIZAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE LESÕES NÃO PALPÁVEIS
DA MAMA: *ROLL* E *CARVÃO*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do Grau Acadêmico de Mestre em Clínica Cirúrgica.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligoeki Campos

Co-orientador: Prof. Dr. Vinicius Milani Budel

Cordenador do Programa: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligoeki Campos

CURITIBA

2013

S587 Silvestre, Janieli Blanca Carlotto Hablich.
Comparação de aspectos anatomopatológicos entre dois métodos de localização pré-operatória de lesões não palpáveis da mama: roll e carvão / Janieli Blanca Carlotto Hablich Silvestre. – Curitiba, 2013.
63 f.: il.; color.; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Carlos Ligocki Campos.
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Mama - patologia. 2. Compostos radiofarmacêuticos - uso diagnóstico. 3. Carvão vegetal - uso diagnóstico. I. Título. II. Campos, Antônio Carlos Ligocki.

NLM: WP 815

Ao meu esposo Fabiano Silvestre, pelo amor, companheirismo e compreensão, permitindo nosso crescimento individual e profissional. Obrigada por ser meu apoio e suporte.

Ao meu pequeno filho Heitor, pelo simples fato de existir, pela compreensão, mesmo em tenra idade, das minhas ausências.

AGRADECIMENTOS

À meus PAIS E IRMÃ, por terem me dado suporte, carinho e incentivo nos estudos desde a infância até os dias de hoje.

Ao Prof. Dr. VINÍCIUS MILANI BUDEL, por sua amizade, pelo exemplo de ética e profissionalismo que orientaram a construção da minha vida profissional.

Ao Prof. Dr. PLÍNIO GASPERIN JÚNIOR pelo auxílio na revisão deste trabalho, pela amizade, incentivo e inspiração para o magistério.

Ao Prof. Dr. ANTÔNIO CARLOS LIGOCKI CAMPOS pela orientação desta pesquisa.

À Prof. Dra. TERESA CRISTINA SANTOS CAVALCANTI, pelo exemplo de profissional, mestre, mãe e mulher que merece ser seguido.

À Prof. Dra. ANA PAULA MARTINS SEBASTIÃO, pela amizade desprendida, participação descomprometida e generosa.

Ao CITOLAB Laboratório - Laboratório de Citologia, Patologia e Biologia Molecular em Curitiba - PR, CENTRO DE PATOLOGIA DE CURITIVA pelo fornecimento do material necessário a esta pesquisa.

À Dra. LINEI URBAN pela colaboração no material deste estudo.

À CAPES e PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA CIRÚRGICA DA UFPR pela oportunidade do aprimoramento pessoal e profissional de produção científica e formação acadêmica.

A VERDADE

A porta da verdade estava aberta,
mas só deixava passar
meia pessoa de cada vez.
Assim não era possível atingir toda a verdade,
porque a meia pessoa que entrava
só trazia o perfil de meia verdade.
E sua segunda metade
voltava igualmente com meio perfil.
E os dois meios perfis não coincidiam.
Arrebentaram a porta. Derrubaram a porta.
Chegaram a um lugar luminoso
onde a verdade esplendia seus fogos.
Era dividida em duas metades,
diferentes uma da outra.
Chegou-se a discutir qual a metade mais bela.
As duas eram totalmente belas.
Mas carecia optar. Cada um optou conforme
seu capricho, sua ilusão, sua miopia.

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

INTRODUÇÃO: O *screening* mamográfico levou a aumento na detecção de lesões de mama clinicamente ocultas, que necessitam serem definidas quanto à sua histologia, bem como localizadas pré-operatoriamente para excisão cirúrgica, quando necessário. Vários métodos são descritos para tal fim. Através de guia estereotático ou ultrassonográfico, a marcação com *ROLL* (localização radioguiada de lesões ocultas) utiliza injeção de radiofármaco na lesão oculta e localização intraoperatória com sonda de captação de radiação gamma. A técnica de marcação com carvão consiste na injeção de solução de carvão ativado 4% na lesão e localização visual durante a cirurgia. Ambas apresentam vantagens e desvantagens. **OBJETIVO:** Comparar a eficácia entre as técnicas de carvão e *ROLL* para localização de lesões não palpáveis em relação aos aspectos anatomopatológicos, considerando as seguintes variáveis: peso e volume dos espécimes cirúrgicos excisados, *status* de margens cirúrgicas, alterações morfológicas quanto à resposta inflamatória, e dificuldade de identificação da lesão para o patologista, estimada pelo número de blocos de parafina confeccionados para o diagnóstico anatomopatológico. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foram avaliados 84 casos mediante revisão retrospectiva de laudos anatomopatológicos e suas respectivas lâminas, 42 casos marcados com técnica *ROLL* e 42 com a técnica de carvão. As variáveis acima descritas foram comparadas com o teste exato de Fisher e teste de Mann-Whitney, assumindo nível de significância estatística de 5%. **RESULTADOS:** Peso e volume dos espécimes cirúrgicos foram significativamente menores com a técnica do carvão ($26,1 \pm 40,7$ vs $40,9 \pm 34,8$, $p = 0,002$ para peso e $44,2 \pm 93,4$ vs $95,9 \pm 118,8$, $p < 0,001$ para volume). Não houve diferença estatística em relação a margens cirúrgicas. Quanto à reação inflamatória, observou-se presença de reação inflamatória aguda ou crônica na totalidade dos casos do grupo carvão, enquanto que em apenas um caso do grupo *ROLL* foi demonstrada infiltração linfocítica ($p < 0,001$). O número de blocos de parafina confeccionados foi estatisticamente menor no grupo carvão ($2,7 \pm 1,9$ vs $8,3 \pm 2,4$, $p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** O carvão é um marcador eficaz para localização de lesões não palpáveis da mama. Na comparação com a técnica do *ROLL* permitiu obtenção de espécimes cirúrgicos de menor peso e volume, maior facilidade na identificação da lesão no espécime, porém está associado à maior reação inflamatória.

Palavras-chave: Lesões mamárias não palpáveis. Carvão vegetal. *ROLL*.

ABSTRACT

BACKGROUND: Mammography based screening programs increased the detection of clinically occult breast lesions that need to be defined histologically and needs to be located preoperatively for surgical excision, when necessary. Several methods are described for this purpose. The ROLL technique (radioguided occult lesion localization) uses radiotracer injection in hidden lesion and intraoperative localization with a gamma probe. The carbon marking is the injection of 4% activated carbon in the lesion and visual localization during surgery. Both methods have advantages and disadvantages. **OBJECTIVE:** To compare the efficacy of carbon marking and ROLL for locating non-palpable lesions by pathological aspects, considering the following variables : weight and volume of surgical specimens, surgical margin status, morphological changes as the inflammatory response , and difficulty in identifying the lesion by the pathologist estimated by the number of paraffin blocks prepared for histopathological diagnosis. **MATERIAL AND METHODS:** 84 cases were assessed by a retrospective review of pathology reports and their histological H/E stained slides, 42 cases with ROLL and 42 with carbon marking. The variables described above were compared with Fisher exact test and Mann-Whitney test, assuming significance level of 5 %. **RESULTS:** Weight and volume of surgical specimens were significantly lower with carbon marking ($26,1 \pm 40,7$ vs $40,9 \pm 34,8$, $p = 0.002$ for weight and $44.2 \pm 93,4$ vs $95,9 \pm 118,8$, $p < 0.001$ for volume). There was no statistical difference for surgical margins. In relation of the inflammatory reaction, the presence of acute or chronic inflammatory reaction was observed in all cases of the carbon group, while in only one case of the ROLL group was demonstrated lymphocytic infiltration. The number of paraffin blocks was statistically lower in carbon group (2.7 ± 1.9 vs 8.3 ± 2.4 , $p < 0,001$). **CONCLUSION:** The carbon marking is effective marker for locating nonpalpable breast lesions. In comparison with ROLL, allowed obtaining surgical specimens of lower weight and volume, and easier identification of the lesion in the specimen, but is associated with the presence of inflammatory reaction.

Keywords: Non-palpable breast lesions. Carbon. ROLL.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT -	alteração
AP -	anatomopatológico
CEL GIG -	células gigantes
CGA -	campos de grande aumento
CM -	centrímetros
G -	gramas
HDA -	hiperplasia ductal atípica
HLA -	hiperplasia lobular atípica
LINF -	linfócitos
N -	número
NEUT -	neutrófilos
ROLL -	radioguided occult lesion localization

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – MARCAÇÃO PRÉ OPERATÓRIA COM FIO METÁLICO	16
FIGURA 2 – MARCAÇÃO COM CARVÃO NO ESPÉCIME CIRÚRGICO	19
FIGURA 3 – DETECÇÃO INTRAOPERATÓRIA PELO <i>GAMMA PROBE</i> NA TÉCNICA <i>ROLL</i>	22
FIGURA 4 – <i>FOREST PLOT</i> DE ESTUDOS RANDOMIZADOS COMPARANDO <i>ROLL</i> E AGULHAMENTO QUANTO <i>STATUS</i> DA MARGEM	28
FIGURA 5 – EXEMPLO DE INFLAMAÇÃO CRÔNICA – LINFÓCITOS, CÉLULAS GIGANTES E GRANULOMAS A CARVÃO	41
FIGURA 6 – EXEMPLO DE INFLAMAÇÃO AGUDA – NEUTRÓFILOS E PARTÍCULAS DE CARVÃO	42
FIGURA 7 – EXEMPLO DE AUSÊNCIA DE INFLAMAÇÃO - <i>ROLL</i>	42

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – ESTUDOS COMPARANDO AGULHAMENTO E <i>ROLL</i>	25
TABELA 2 – ESTUDOS PARA COMPARAÇÃO DE PESO ENTRE <i>ROLL</i> E AGULHAMENTO	26
TABELA 3 – TIPO DE LESÃO INVESTIGADA.....	37
TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE TAMANHO DAS LESÕES NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO	38
TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE PESO DAS PEÇAS CIRÚRGICAS NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO	38
TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE VOLUME DAS PEÇAS CIRÚRGICAS NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO	39
TABELA 7 – COMPARAÇÃO DE MARGENS CIRÚRGICAS NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO.....	39
TABELA 8 – COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE BLOCOS DE PARAFINA NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO	40
TABELA 9 – PRESENÇA DE LINFÓCITOS/CGA NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO	40
TABELA 10 – PRESENÇA DE CÉLULAS GIGANTES/CGA NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO	40
TABELA 11 – PRESENÇA DE NEUTRÓFILOS/CGA NOS GRUPOS <i>ROLL</i> E CARVÃO	41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 MARCAÇÃO COM FIO METÁLICO (AGULHAMENTO)	15
2.2 MARCAÇÃO COM CARVÃO	16
2.3 MARCAÇÃO <i>ROLL</i>	20
2.4 COMPARAÇÃO <i>ROLL</i> X AGULHAMENTO	22
2.5 PESO E VOLUME DAS PEÇAS CIRÚRGICAS	25
2.6 MARGENS CIRÚRGICAS.....	27
2.7 DIFICULDADE DE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO NA PEÇA CIRÚRGICA	30
2.8 RESPOSTA INFLAMATÓRIA.....	31
3 MATERIAL E MÉTODO.....	33
3.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	33
3.2 TIPO DE ESTUDO	33
3.3 DESENHO DO ESTUDO, SELEÇÃO DE SUJEITOS E TAMANHO DA AMOSTRA	33
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	34
3.4.1 Critérios de inclusão	34
3.4.2 Critérios de exclusão	34
3.5 VARIÁVEIS E CONCEITOS.....	35
3.6 CONSTRUÇÃO DO BANCO DE DADOS	35
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4 RESULTADOS.....	37
4.1 TIPO DE LESÃO INVESTIGADA	37
4.2 TAMANHO DAS LESÕES	38
4.3 PESO DA PEÇA CIRÚRGICA.....	38
4.4 VOLUME DA PEÇA CIRÚRGICA	39
4.5 MARGENS CIRÚRGICAS.....	39
4.6 NÚMERO DE BLOCOS DE PARAFINA.....	39
4.7 RESPOSTA INFLAMATÓRIA	40
4.8 EFICIÊNCIA E VIABILIDADE / DIFICULDADE DE INTERPRETAÇÃO.....	43

5 DISCUSSÃO	44
5.1 PESO E VOLUME DAS PEÇAS CIRÚRGICAS	45
5.2 MARGENS CIRÚRGICAS.....	46
5.3 DIFICULDADE DE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO NA PEÇA CIRÚRGICA – NÚMERO DE BLOCOS DE PARAFINA	47
5.4 RESPOSTA INFLAMATÓRIA	48
6 CONCLUSÕES	49
REFERÊNCIAS.....	50
APÊNDICES	55
ANEXO.....	60

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama tem impacto significativo na saúde da mulher. É, provavelmente, a mais temida das neoplasias malignas femininas devido à sua alta frequência e, sobretudo, pelos seus efeitos psicológicos que afetam a percepção da sexualidade e a própria imagem pessoal (MACHADO *et al.*, 2005).

A detecção precoce do câncer de mama diminui a mortalidade e morbidade inerentes a esta doença. Os tumores precoces são geralmente pequenos e não palpáveis. Nas últimas décadas, avanços no diagnóstico precoce do câncer de mama têm sido atingidos pela disseminação do *screening* mamográfico, melhoria das técnicas de imagem e conscientização da população feminina da necessidade de rastreamento. Como consequência, a detecção de lesões clinicamente ocultas e o índice de procedimentos de cirurgia conservadora para tratamento do câncer em estádios precoces com lesões não palpáveis têm aumentado. Na prática diária, o objetivo principal da cirurgia conservadora é a ressecção do tumor com margens livres, minimizando resultados estéticos (KREKEL *et al.*, 2011; MARTINEZ *et al.*, 2009).

Mais que 25% das lesões de mama suspeitas radiologicamente são não palpáveis (SAJID *et al.*, 2012). A chave para o sucesso no manejo destas lesões é a acurada localização pré-operatória para a exata identificação e excisão cirúrgica completa da lesão com margem de segurança suficiente, com a lesão centrada no espécime cirúrgico. Adicionalmente objetiva-se preservar o máximo de tecido mamário sadio enquanto também se procura alcançar um ótimo resultado estético e mínima morbidade ao paciente, seguindo a filosofia do máximo tratamento com mínima mutilação (MOSS *et al.*, 2002; MARTINEZ *et al.*, 2009; MACHADO *et al.*, 2005; PAGANELLI; LUINI; VERONESI, 2002).

Várias modalidades tem sido descritas para localização acurada de lesões de mama não palpáveis, cada uma com suas vantagens e riscos. Vão desde simples marcação na pele com azul de metileno ou nitrato de prata a agulhamento, ultrassonografia intraoperatória, injeção de corantes coloridos e carvão, bem como, mais recentemente, injeção de substância radioativa (ROLL) (ARMSTRONG; DAVIES, 1991; SAJID *et al.*, 2012).

O primeiro método descrito em 1966 por Dodd, Fry e Delany envolvia fio metálico dobrado implantado sob controle fluoroscópico através de uma agulha colocada

na lesão impalpável (DODD; FRY; DELANY, 1966). O uso de agulhas combinadas com fio metálico em forma de gancho foi proposto em 1976 por Frank, Hall e Steer (FRANK; HALL; STEER, 1976). Agulhamento guiado é atualmente o método mais utilizado para localização de lesões mamárias não palpáveis (SAJID *et al.*, 2012).

Localização de lesões radioguiada (*ROLL – radioguided occult lesion localization*) é uma técnica relativamente nova, que tem ganhado popularidade crescente. Uma solução de radiotraçador é injetada adjacente à lesão sob guia ultrassonográfico ou via estereotática, permitindo subsequente remoção cirúrgica guiado por um detector manual de raios gamma (SAJID *et al.*, 2012).

Requisitos para um bom método de localização são que a lesão seja precisamente identificada e que o dispositivo de localização (ou sua extremidade) esteja a um centímetro da lesão. O marcador deve permanecer posicionado no sítio da lesão entre o momento da localização e a cirurgia definitiva, e o dispositivo de localização deve ser facilmente identificado pelo cirurgião. Adicionalmente à remoção da lesão, a adequabilidade de margens livres de doença é de fundamental importância no cenário oncológico (DUA; GRAY; KESHTGAR, 2011). As técnicas mais comuns de imagem para guiar a marcação são a estereotaxia mamográfica e a ultrassonografia (HEYWANG-KÖBRUNNER; SCHREER; DERSHAW, 1997), podendo também ser utilizada a ressonância magnética. Por ser mais simples e rápida que a mamografia estereotática, a ultrassonografia é o método preferido para lesões não palpáveis visíveis por este método (MARTINEZ *et al.*, 2009).

Várias publicações na literatura comparam as técnicas de agulhamento e *ROLL*, porém, após vasta revisão bibliográfica disponível não foi encontrado nenhum trabalho que tenha comparado as variáveis estudadas entre *ROLL* e marcação com carvão.

1.1 OBJETIVOS

Comparar a eficácia entre as técnicas de carvão e *ROLL* para localização de lesões não palpáveis em relação aos seguintes aspectos anatomopatológicos:

- a) Peso e volume das peças cirúrgicas;
- b) *Status* das margens das peças cirúrgicas;
- c) Reação inflamatória consequente à marcação por carvão e pelo *ROLL*;

- d) Dificuldade para o patologista na localização da lesão na peça cirúrgica, baseado no número de blocos de parafina confeccionados para análise histológica, entre os métodos de carvão e *ROLL*.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Localização pré-operatória de lesões impalpáveis da mama tem se tornado rotina no manejo do câncer de mama. Técnicas minimamente invasivas, como *core biopsy*, mamotomia e punção aspirativa por agulha fina tem reduzido drasticamente a frequência de biópsia cirúrgica diagnóstica de lesões impalpáveis, porém persiste a necessidade de localização para cirurgia terapêutica (ROSE *et al.*, 2003).

2.1 MARCAÇÃO COM FIO METÁLICO (AGULHAMENTO)

Atualmente, o método mais comumente utilizado para localização pré-operatória é a inserção de fio metálico (WOLL *et al.*, 2011).

A localização por agulhamento é realizada tipicamente sob anestesia local pelo radiologista no mesmo dia da cirurgia e usualmente é guiada por mamografia ou ultrassonografia, podendo ser realizada também guiada por ressonância magnética. Após a inserção da agulha, uma imagem mamográfica de checagem é realizada em dois planos (médio-lateral e crânio-caudal). A paciente é então transportada para a sala de cirurgia, onde o cirurgião realiza a ressecção cirúrgica acessando a extremidade do fio metálico (DUA; GRAY; KESHTGAR, 2011).

Embora amplamente utilizada, apresenta uma série de dificuldades logísticas. O fio metálico deve ser inserido no mesmo dia da cirurgia, requerendo precisa coordenação entre as equipes radiológica e cirúrgica. O manejo dos fios metálicos apresenta limitações durante sua introdução e no transcorrer do ato cirúrgico. Destacam-se o desconforto local, síncope vagal durante o procedimento, dificuldade de inserção, principalmente em mamas densas, migração do fio dentro do parênquima mamário, má introdução do fio e transecção do fio durante a cirurgia. O fio metálico é móvel na mama e pode se deslocar, havendo até mesmo relato de migração do fio para a cavidade pleural. A incisão deve ser realizada perto do ponto de inserção do fio, conseqüentemente nem sempre o acesso cirúrgico obtido é o melhor do ponto de vista estético e, principalmente, nem sempre se obtém o menor trajeto de dissecção no parênquima mamário entre a incisão e o sítio de lesão. Outras complicações relatadas

incluem: pneumotórax, hematomas, infecções de ferida, retenção de fragmento de fio na mama no pós-operatório (RAPPAPORT *et al.*, 1991; HOMER; SMITH; SAFARI, 1992). Além disso, apresenta índice de falha na localização das lesões não palpáveis entre 2 e 6% (MACHADO *et al.*, 2005; ROSE *et al.*, 2003; WOLL *et al.*, 2011).

Tem sido demonstrado que, mesmo quando o diagnóstico de câncer é conhecido previamente, a localização com agulhamento pode ser inacurada e levar a reintervenção em até 20% dos casos (BELLONI *et al.*, 2011). Rissanen *et al.* (1993) e Jackman e Marzoni (1997) demonstraram índices de falência na excisão da lesão em até 17.9% dos pacientes.

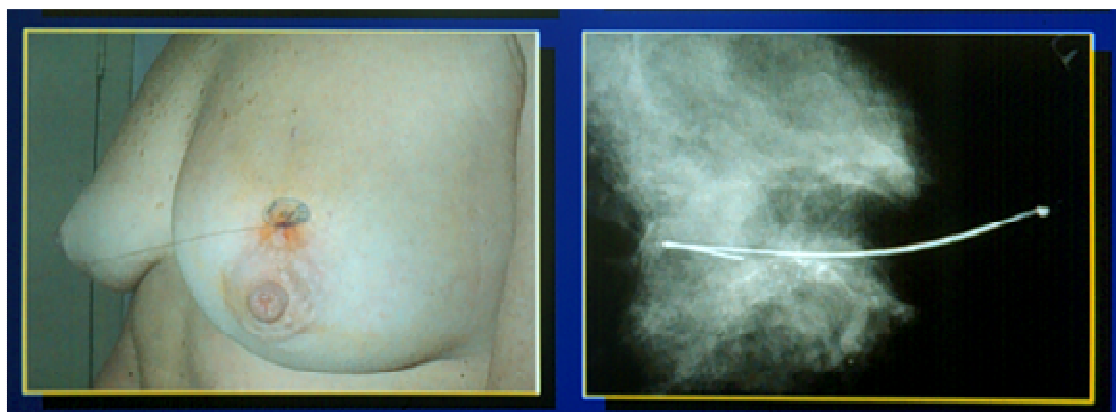


FIGURA 1 – MARCAÇÃO PRÉ OPERATÓRIA COM FIO METÁLICO
FONTE: O autor (2012)

2.2 MARCAÇÃO COM CARVÃO

Em 1983, Svane, na Suécia, descreveu o uso de suspensão de carvão para a localização de lesões não palpáveis de mama. Nesta técnica, uma suspensão aquosa de carvão a 4% é injetada na lesão sob guia estereotática ou ultrassonográfica. Enquanto a agulha é retirada, o carvão é continuamente injetado para produzir um trajeto de carbono da lesão até a pele, onde o carbono produz uma pequena tatuagem. Assim, é possível ao cirurgião seguir o trajeto do carvão até a lesão e excisá-la. O carvão foi considerado ideal para marcação uma vez que não se difunde no tecido adjacente e suas propriedades inertes permitem que o procedimento cirúrgico não tenha que ser realizado imediatamente após a marcação, podendo ser realizado dias ou semanas antes da cirurgia (SVANE, 1983; ROSE *et al.*, 2003). O método é usado em algumas partes do

mundo, embora não amplamente relatado e sua efetividade já foi comparada ao do fio metálico (ROSE *et al.*, 2003).

As principais vantagens do uso de carvão são logísticas, conforto do paciente e de diminuição de custos. Marcação com carvão é inócua e de menor custo quando comparada à marcação com fio metálico (ROSE *et al.*, 2003; MOSS *et al.*, 2002). Canavese *et al.* (1995), referem que o método do carvão permite atraso na cirurgia por alguns dias ou semanas sem efeitos colaterais.

Há inconveniências em todas as técnicas que utilizam corantes, as quais incluem o carvão. A dissecação cirúrgica deve seguir a linha do tecido corado e cuidado deve ser tomado para minimizar a extensão da dissecação utilizando a abordagem mais curta entre a pele e a lesão durante a marcação pré cirúrgica (SVANE, 1983). Outra limitação do carvão é que seu trajeto não é palpável.

Uma pequena marca enegrecida é visível na entrada da pele e provavelmente é permanente. Esta tatuagem pode ser removida quando a incisão cirúrgica inclui o sítio da pele onde a agulha foi introduzida (CANAVESE *et al.*, 1995). Esta marca não tem sido fator de queixa das pacientes que foram submetidas a este método de marcação (KO *et al.*, 2007). Como descrito por Svane (1983) uma minoria de pacientes experimenta sensação transitória leve de dor durante a instilação do carvão.

Como o sítio da lesão pode ser marcado com extrema acurácia, pode ser identificado e excisado o mínimo de tecido possível, particularmente importante se a lesão é benigna. O carvão não se difunde no tecido mamário e, diferentemente dos fios metálicos, não se desloca. Por isso o procedimento de localização não necessariamente deve ser realizado perto do dia da cirurgia (MOSS *et al.*, 2002). No artigo original de Svane, 31 das 56 lesões foram removidas algum tempo depois do procedimento de marcação. Na série de Mullen *et al.* (2001) a cirurgia subsequente à marcação com carvão foi realizada entre 0 e 83 dias após o procedimento de biópsia e marcação.

Há casos nos quais a marcação com carvão apresenta dificuldades técnicas. Se a lesão estiver muito próxima da parede torácica, particularmente em mamas grandes, há perigo que o trajeto muito longo de carvão dificulte o seguimento intraoperatório pelo cirurgião. Lesões multifocais também podem ser limitadoras, e nos raros casos onde a lesão não é ressecada na primeira intervenção cirúrgica, a realocização com carvão não é ideal, pois o hematoma prévio no sítio cirúrgico pode interferir com o reconhecimento do carvão. Obstrução do sistema seringa-agulha pelas partículas de carvão é comum quando feita injeção vertical (ROSE *et al.*, 2003). Outras limitações são a difícil

localização de lesões em mamas densas e grandes, formação de granuloma se o carvão não for totalmente removido durante a cirurgia, distorção da lesão e dificuldade na preparação do espécime para avaliação histológica (CANAVESE *et al.*, 1995; PATRIKEOS *et al.*, 1998). Geralmente o espécime cirúrgico deve incluir todo o tecido marcado com carvão na mama. Entretanto o possível carvão residual no parênquima mamário após cirurgia parece não alterar subsequentes mamografias ou ultrassonografias. (CANAVESE *et al.*, 1995). Dor e sangramento podem ocorrer, controladas por anestesia local e compressão local (KO *et al.*, 2007).

Carvão não pode ser identificado pela mamografia, sendo assim impossível confirmar a relação entre área marcada com carvão e a área total de microcalcificações, limitando seu uso nestes casos (KO *et al.*, 2007). Arman *et al.* (2001) relataram índice de falha do método de marcação com carvão de 6% (1 de 16 pacientes), por provável erro no ponto de injeção do carvão.

Vários estudos retrospectivos e prospectivos foram realizados em diversos países para demonstrar a eficácia do método de marcação com carvão. O índice de sucesso nestes estudos que englobam mais de 1000 pacientes varia entre 96 e 100%. (AZAVEDO; SVANE; AUER, 1989; LANGLOIS; CARTER, 1991; MULLEN *et al.*, 2001; MOSS *et al.*, 2002; ROSE *et al.*, 2003).

A marcação com carvão é realizada rapidamente, em aproximadamente 2 minutos. Devido ao fato do carvão ser injetado imediatamente após a biópsia, não há necessidade de se realizar um segundo procedimento para marcação (MULLEN *et al.*, 2001). O volume de carvão injetado varia nas séries, mas tem sido limitado a menos que 3 ml injetado lentamente enquanto a agulha é retirada, demarcando o trajeto inteiro da lesão até o ponto de entrada na pele.

Os materiais necessários para a realização da marcação com carvão são prontamente disponíveis e de custo insignificante: carvão ativado, água estéril, equipamento estéril de seringa de 10 ml e agulha estão disponíveis em qualquer farmácia hospitalar.

Segundo conclusão de Mullen *et al.* (2001) que realizaram marcação de lesões não palpáveis de mama com carvão em 247 pacientes, este método de marcação do sítio de biópsia e do trajeto da agulha após biópsia estereotática é seguro e efetivo como um marcador para subsequente ressecção cirúrgica de lesões residuais quando necessário. A marcação com carvão é bem tolerada pela paciente, realizada rapidamente no mesmo ato da biópsia e não adiciona custo elevado ao procedimento.

Mais importante ainda, elimina a necessidade de repetir procedimento de marcação quando o resultado anatomopatológico da biópsia impõe cirurgia adicional. A marcação com carvão não cria anormalidades mamográficas subsequentes e é estável ao longo do tempo. Estas características fazem deste método o ideal para localização de lesões não palpáveis após biópsia por agulha grossa, devendo ser fortemente considerado nestes casos.

Poucos são os relatos de desvantagens do uso do carvão como meio de marcação de lesões não palpáveis descritos até hoje. Quanto aos efeitos colaterais, foram relatados somente alguns casos de reação a “corpo estranho” de baixo grau (LANGLOIS; CARTER, 1991) e, na maioria dos casos, nenhuma reação adversa foi observada mesmo após meses e/ou anos de acompanhamento (CANAVESE *et al.*, 2005; BONHOMME-FRAIVE *et al.*, 2000; MULLEN *et al.*, 2001; KO *et al.*, 2007).

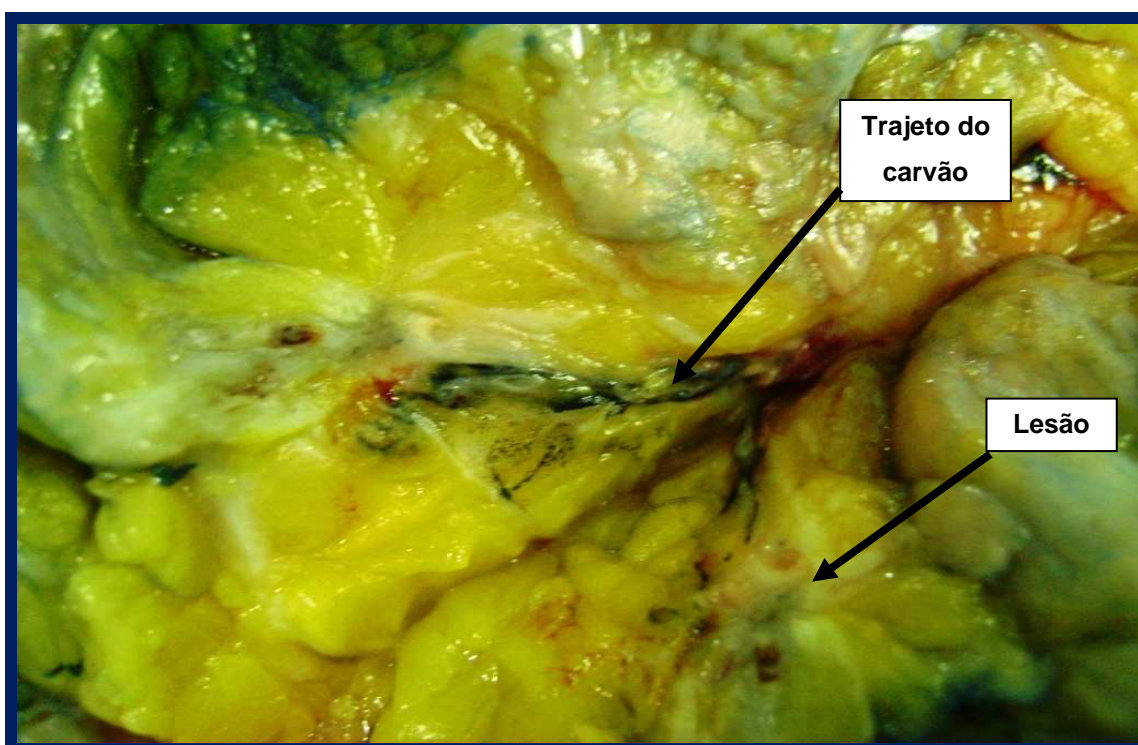


FIGURA 2 – MARCAÇÃO COM CARVÃO NO ESPÉCIME CIRÚRGICO
FONTE: O autor (2012)

2.3 MARCAÇÃO ROLL

A técnica de localização radioguiada de lesões ocultas (do termo em inglês *radioguided occult lesion localization – ROLL*), desenvolvida em 1996 por Luini e colaboradores no Instituto Europeu de Oncologia em Milão, tem sido amplamente difundida e aceita pelos cirurgiões em todo o mundo, tornando-se padrão em muitos serviços (MORENO *et al.*, 2008; VAN ESSER *et al.*, 2008a).

A técnica do *ROLL* consiste na injeção de 0.5 ug de macroagregado de albumina sérica humana marcada com 7-10 MBq de tecnécio 99 em 0.2 ml de solução salina, sob guia ultrassonográfico ou mamográfico, num período de 3 a 24 horas antes da cirurgia. Dez minutos após, é realizada cintilografia com imagens lateral e anterior. A lesão é excisada cirurgicamente guiada pela radioatividade detectada por uma sonda manual detectora de radiação que checa a posição de maior radioatividade (*hot spot*) e também estabelece as margens de ressecção como locus de pontos ao redor do *hot spot* onde a contagem cai bruscamente. No caso de microcalcificações, o espécime cirúrgico é radiografado para verificar a remoção completa e a concentricidade da lesão. No caso de lesões não palpáveis detectadas por ultrassom, o espécime é enviado ao patologista e cortado para verificar a presença da lesão (DE CICCIO *et al.*, 2002; BELLONI *et al.*, 2011; SIERRA GARCIA; GOMEZ EMBUENA, 2009).

São considerados aspectos positivos da técnica do *ROLL* a facilidade na realização do procedimento tanto pelo radiologista como pelo cirurgião, possibilidade de planejar cuidadosamente o local da incisão cutânea, pois permite ao cirurgião avaliar a projeção na pele e decidir a melhor via para um resultado estético mais cosmético (BELLONI *et al.*, 2011; BERNARDI *et al.*, 2012; MORENO *et al.*, 2008; MARTINEZ *et al.*, 2009). Melhores resultados estéticos têm sido relatados com técnica do *ROLL* (GRAY *et al.*, 2001; FRANCO *et al.*, 2008).

Acrescentam-se outras vantagens como: precisa localização e acurada remoção cirúrgica, redução do dano tecidual dentro do espécime patológico final, melhora no índice de margens livres, evitando o trauma emocional de outra cirurgia, redução do tamanho de espécime cirúrgico, melhor concentricidade da lesão, melhora do conforto da paciente, diminuição do tempo operatório e redução do índice de reintervenções cirúrgicas, reduzindo, em última análise, os custos (LUINI *et al.*, 1999; AUDISIO, 2005; DE CICCIO *et al.*, 2002). Outra vantagem desta técnica é a possibilidade da realização

da biópsia do linfonodo sentinela simultaneamente (*SNOLL – sentinel node and occult lesion localization*), reduzindo complicações pós-operatórias e índices de reoperação (SAJID *et al.*, 2012; BERNARDI *et al.*, 2012). Neste procedimento, tipicamente, 2 sítios de injeção e 2 radiotraçadores diferentes são usados: um de diâmetro maior é injetado intra-tumoralmente para localização da lesão na mama, e outro colóide de menor peso molecular com capacidade para migrar para a axila para realizar mapeamento linfático (DUA; GRAY; KESHTGAR, 2011).

Paganelli, Luini e Veronesi (2002) reforçam que, seguindo a identificação mamográfica ou ultrassonográfica de uma lesão suspeita, o uso do *ROLL* facilita o processo diagnóstico através de precisa localização pré-operatória da lesão, completa remoção da lesão com suficientes margens de segurança e acurada avaliação histológica intraoperatória.

No Instituto Europeu de Oncologia, agulhamento para lesões não palpáveis tem sido abandonado em favor da técnica do *ROLL* sempre que possível. *ROLL* é rotineiramente utilizado em lesões malignas, e desde 1997 tem sido usada em conjunto com biópsia do linfonodo sentinela (*SNOLL*) (DUA; GRAY; KESHTGAR, 2011).

Desvantagens da técnica do *ROLL* incluem inacurada injeção do radiotraçador, principalmente quando usado em procedimento guiados por estereotaxia, secundários a compressão do tecido mamário (erros de profundidade). A própria meia vida curta do radiotraçador requer que a intervenção cirúrgica seja realizada preferencialmente dentro de 4 horas após a injeção do radiotraçador, também é citada como uma desvantagem, bem como a invisibilidade deste radiotraçador. (SAJID *et al.*, 2012; MARTINEZ *et al.*, 2009).

Em uma série de 288 pacientes marcadas com *ROLL*, foi considerado como único evento adverso o desenvolvimento de pequeno hematoma em uma paciente (BELLONI *et al.*, 2011). Rampaul *et al.*, (2004) descreveram migração do contraste radioativo no sistema ductal, demonstrando aparência de galactograma. Uma taxa de 1-5% de colocação incorreta do radiofármaco tem sido descrita na literatura médica. Van Esser *et al.* (2008b) demonstraram que, no total de 41 casos, apenas em um caso nenhum tumor foi demonstrado no espécime cirúrgico, causado por erro na colocação do tecnécio. Na série de 288 pacientes marcadas com *ROLL*, houve 02 casos de marcação incorreta, 4 por dispersão do tecnécio 99, levando a radioatividade difusa na mama e em 2 casos a lesão não foi encontrada no espécime cirúrgico, denotando falha da técnica (BELLONI *et al.*, 2011). Bernardi *et al.* (2012) em revisão de 579 procedimentos guiados

por *ROLL* relataram índice de falha de 4%. Em análise univariada, a falha da técnica do *ROLL* foi influenciada pela marcação via esterotáxica, lesões radiológicas < 5 mm, e localização da lesão em quadrantes superior ou central, assim como inexperiência do radiologista (< 20 procedimentos). Na análise multivariada, falha da técnica foi relacionada à localização da lesão no quadrante central, lesão radiológica ≤ 5 mm e inexperiência do radiologista.



FIGURA 3 – DETECÇÃO INTRAOPERATÓRIA PELO GAMMA PROBE NA TÉCNICA ROLL
FONTE: O autor (2013)

2.4 COMPARAÇÃO ROLL X AGULHAMENTO

ROLL tem méritos e limitações quando comparado à técnica de inserção de fio metálico na localização de lesões não palpáveis da mama. Talvez a maior vantagem seja a viabilidade de realizar, num mesmo procedimento, a localização da lesão não palpável e a biópsia do linfonodo sentinela. Em adição, *ROLL* é um pouco mais simples e rápido de realizar para ambos radiologistas e cirurgião e pode resultar em menos desconforto para a paciente, o sítio exato da lesão pode ser checado constantemente durante a cirurgia pela sonda captadora de radiação, permitindo maior facilidade na centralização da lesão no espécime cirúrgico, o que resulta em menor quantidade de

tecido sadio removido e maior chance de obtenção de margens livres. Com *ROLL*, a marcação da lesão pode ser realizada 3 a 22 horas antes da cirurgia, embora preferencialmente seja realizada dentro de 4 horas previamente a cirurgia, enquanto a localização com fio metálico é usualmente realizada imediatamente antes da cirurgia para evitar desconforto e a possibilidade de deslocamento do fio (SAJID *et al.*, 2012).

O primeiro estudo comparando localização com fio metálico e *ROLL* foi realizado por Luini *et al.* (1999) e mostrou que a técnica de *ROLL* foi mais rápida e fácil, permitindo excisão de um menor volume de tecido, com melhor centralização da lesão no espécime cirúrgico. Vários estudos seguiram-se, retrospectivos e prospectivos, e dados destes estudos indicam que *ROLL* é seguro e efetivo para localização de lesões clinicamente ocultas das mamas e pode ser superior à localização com fio metálico (FRAILE *et al.*, 2005; THIND *et al.*, 2005; RONKA *et al.*, 2004; FRANCO *et al.*, 2008).

Em *trial* clínico que arrolou 108 pacientes, 56 marcadas com *ROLL* e 52 marcadas por agulhamento, demonstrou-se que em 3 pacientes do grupo *ROLL* (5.3%) a lesão não foi confirmada pela imagem do espécime cirúrgico na primeira excisão, requerendo ampliação da excisão no mesmo ato operatório. No grupo do agulhamento, 4 pacientes necessitaram re-excisão intraoperatória e em 1 paciente (2%) a lesão não foi encontrada radiologicamente, mesmo após ampliação ser realizada (OCAL *et al.*, 2011).

Sajid *et al.* (2012) em metanálise recente comparando as técnicas de *ROLL* e agulhamento guiado, baseando-se em quatro *trials* clínicos controlados e randomizados, englobando 449 pacientes, concluíram que *ROLL* é comparável ao agulhamento em relação ao índice de localização, taxas de complicações, taxa de reoperação, volume e peso do espécime excisado. Entretanto, *ROLL* é associado com menor risco de margens positivas, menor tempo de procedimento radiológico e cirúrgico. Ambos os procedimentos são bem tolerados e apresentam baixas taxas de complicações maiores. Em relação à positividade das margens, *ROLL* foi superior ao agulhamento, com significância estatística comprovada (SAJID *et al.*, 2012).

Estudos comparativos da técnica *ROLL* com a técnica de agulhamento tem indicado tendência de preferência do cirurgião e do time radiológico para este método, devido ao menor tempo dispensado para realização do procedimento, assim como pela paciente, que relata menor desconforto com esta técnica (THIND *et al.*, 2005).

O primeiro *trial* clínico randomizado comparando *ROLL* e agulhamento foi publicado em 2004 por Rampaul *et al.*, que randomizaram 95 pacientes, com lesões não palpáveis benignas ou malignas, entre *ROLL* (n = 48) e agulhamento (n = 47). Este

estudo não demonstrou diferença significativa entre a acurácia dos dois métodos ou do tempo de duração para a realização do procedimento, embora os radiologistas considerassem a técnica do *ROLL* de mais fácil execução. Também não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quando comparado peso do espécime cirúrgico, ou a necessidade de ampliação de margens (RAMPAUL *et al.*, 2004).

Moreno *et al.* (2008) publicaram o segundo *trial* clínico randomizado comparando *ROLL* e agulhamento. Todas as lesões eram opacidades suspeitas ou microcalcificações que necessitavam excisão para diagnóstico histológico. Cento e vinte pacientes foram randomizadas para agulhamento (59 pacientes) ou *ROLL* (61 pacientes). Fatores estudados incluíram tempo de estadia no hospital, escore de cosmese do paciente, escore de dor e margens tumorais. Este estudo não demonstrou diferença no resultado estético entre as técnicas. Considerando o uso de anestesia local no grupo *ROLL*, o tempo de hospitalização foi significativamente mais curto no grupo do *ROLL* (2.04h vs. 19.82h). Também a duração do procedimento cirúrgico foi significativamente menor no grupo *ROLL* (26.06 min. comparado a 37.2 min.). Escore de dor foi significativamente diferente entre os grupos (2.2 para agulhamento vs. 1.62 para *ROLL* com p 0.02). Dados sobre adequabilidade das margens cirúrgicas foi comentada, entretanto dado ao fato que lesões malignas compreendiam um pequeno número da amostra, a diferença em margens livres só foi significativa quando todas as lesões foram contadas como um único grupo. Quando apenas lesões malignas foram avaliadas, não houve diferença estatística entre os dois grupos (MORENO *et al.*, 2008).

Um terceiro *trial* clínico controlado randomizado foi realizado por Medina-Franco *et al.* Este estudo recrutou 100 pacientes com lesões não palpáveis, benignas e malignas para *ROLL* ou agulhamento. Índice de identificação das lesões foi significativamente maior em pacientes submetidas à técnica *ROLL* (87.5% vs 62.5%). O total de casos de câncer neste estudo foi somente 8 em cada grupo. Entretanto, escore de cosmese foi significativamente maior para *ROLL* comparado com agulhamento (76% X 52%, p 0.005) (MEDINA-FRANCO *et al.*, 2007).

Outros quatro estudos não randomizados compararam estas duas técnicas e são sumarizados na tabela abaixo, sendo que todos descrevem menor índice de sucesso de excisão completa na técnica do agulhamento em comparação ao *ROLL* (DUA; GRAY; KESHTGAR, 2011).

TABELA 1 – ESTUDOS COMPARANDO AGULHAMENTO E *ROLL*

Autores	Desenho do estudo	WGL (Σ)	ROLL (Σ)	Índice	Agente	Taxa de reoperação	Escore de cosmese	Escore de facilidade	Escore de dor	Velocidade
Rampaul ¹¹	RCT	47 (39)	48 (39)	NPL	⁹⁹ TC	Não avaliado	Não avaliado	R/S p<0.001	P 0.012	ROLL mais rápido 0,058
Thind ¹⁴	CC	70 (60)	70 (62)	NPL	⁹⁹ TC	ROLL 16% WGL 40%	ROLL melhor P=0.022	Não avaliado	Não avaliado	P=0.001 ROLL mais rápido
Luini ⁹	CC	30 (59%)	30 (55%)	NPL	⁹⁹ TC	não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Ronka ¹⁵	CC	14 (14)	64 (64)	NPL	⁹⁹ TC	ROLL 11% WGL 21%	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	NS
Zgajnar ¹⁶	CC		110	NPL	⁹⁹ TC	ROLL 30% WGL 56%	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado	Não avaliado
Moreno ¹²	RCT	59 (16)	61 (10)	NPL	⁹⁹ TC	ROLL 2/14 WGL 1/10	P=0.001 ROLL melhor	Não avaliado	ROLL melhor P=0.021	Não avaliado Embora estadia hospitalar maior WGL.
Medina-Franco ¹³	RCT	50 (8)	50 (8)	NPL	⁹⁹ TC	ROLL 11,1% WGL 37,5%	P=0.005			ROLL mais rápido P=0.001

(Σ) Número de operações realizadas por câncer em colchetes. CC (caso controle). RCT (ensaio clínico controlado e randomizado). BC (câncer de mama). NPL (lesões não-palpáveis). ROLL (localização radioguiada de lesão oculta). WGL (localização guiada por fio).

FONTE: Adaptado de Martinez *et al.* (2009)

2.5 PESO E VOLUME DAS PEÇAS CIRÚRGICAS

Considerado o peso do espécime cirúrgico de oito estudos que compararam *ROLL* com fio metálico, dois deles mostraram maior peso do espécime na técnica de *ROLL*, porém sem significância estatística (FRAILE *et al.*, 2005; RAMPAUL *et al.*, 2004). Já os outros seis estudos obtiveram um peso menor do espécime com a técnica de *ROLL*, sendo esta diferença significativa no estudo de Zgajnar e Ronka (NADEEM *et al.*, 2005; THIND *et al.*, 2005; ZGAJNAR *et al.*, 2004; RONKA *et al.*, 2004; GRAY *et al.*, 2001; FRANCO *et al.*, 2008), conforme demonstrados na tabela a seguir:

TABELA 2 – ESTUDOS DE COMPARAÇÃO DE PESO ENTRE *ROLL* E AGULHAMENTO

Autores	Ano	Tipo de estudo	Localização de lesão não-palpável (%)	Margens Livres (%)			Resultados para <i>ROLL</i> comparado com localização por agulhamento					
				<i>ROLL</i>	Agulhamento	p	Duração da localização radiológica	p	Duração da excisão cirúrgica	p	Peso do espécime	p
Fraille et al. (16)	2005	retrospectivo	100	80	70	NS	-	-	-	-	maior	NS
Nadeem et al. (17)	2005	retrospectivo	100	83	57	0,001	mais curta	< 0,001	mais curta	0,013	menor	NS
Thind et al. (18)	2005	retrospectivo	100	84	60	0,002	mais curta	< 0,001	-	-	menor	NS
Zgajnar et al. (19)	2004	retrospectivo	100	70	44	0,005	-	-	-	-	menor	0,002
Rampaul et al. (15)	2004	prospectivo	96 <i>ROLL</i> 94 agulhamento	-	-	-	mais curta	NS	mais curta	NS	maior	NS
Rönka et al. (20)	2004	prospectivo	100	87	42	< 0,05	-	-	-	-	menor	< 0,05
Gray et al. (21)	2001	prospectivo	100	74	43	0,02	mais longa	NS	mais curta	NS	menor	NS
Medina-Franco et al. (22)	2008	prospectivo	100	89	63	< 0,05	mais curta	< 0,001	mais curta	NS	menor	NS

FONTE: Adaptado de Martinez *et al.* (2009)

Martinez *et al.* (2009), comparando 66 pacientes marcadas com *ROLL* e 68 pacientes com fio metálico, não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos (*ROLL* x fio metálico) em relação ao volume ou peso dos espécimes cirúrgicos, embora estas variáveis tenham sido ligeiramente maiores no grupo do *ROLL*.

Em *trial* clínico prospectivo, Ocal *et al.* (2011) demonstraram que o peso do espécime excisado foi significativamente menor no grupo do *ROLL* em comparação ao grupo do fio metálico: 14g (2-100g) versus 28g (3-175g), respectivamente ($p=0.001$).

Em relação ao volume da peça cirúrgica, desde o primeiro estudo comparando agulhamento e *ROLL*, publicado por Luini *et al.*, há demonstração que *ROLL* permite redução do volume de tecido excisado com melhor centralização da lesão dentro do espécime cirúrgico. A distância média da lesão à margem foi 13.8 mm para o grupo *ROLL* e de 24.5 mm para o grupo do agulhamento. (LUINI *et al.*, 1999).

Na série de Moreno *et al.* que estudou 120 pacientes, das quais 59 marcadas com fio metálico e 61 com *ROLL*, o volume médio do espécime cirúrgico ressecada foi significativamente menor no grupo do *ROLL* comparado ao grupo de fio metálico (8.70 cm³ vs 23.15 cm³, respectivamente com $p<0.05$) (MORENO *et al.*, 2008).

Não houve diferença em peso e volume do espécime cirúrgico quando se estudou, em revisão sistemática, 05 *trials* clínicos randomizados (LOVRICS *et al.*, 2011).

A série retrospectiva de 138 mulheres submetidas à localização de lesões não palpáveis com carvão concomitante a agulhamento utilizou o resultado de citologia pré-

operatória para guiar a extensão da excisão cirúrgica, conseguindo índice de margens livres em 70 de 92 pacientes (75%) com malignidade. Comparando o volume de tecido excisado de acordo com a citologia pré-operatória a média de volume excisado para lesões benignas foi de 35.1 cm³ e 121.2 cm³ para o grupo de lesões malignas, o que demonstrou diferença estatística significativa. O peso médio de tecido removido foi 21g para lesões benignas e 53g para lesões malignas, novamente mostrando diferença estatística (MOSS *et al.*, 2002).

2.6 MARGENS CIRÚRGICAS

Obtenção de margens livres em tumores não palpáveis é o principal motivo de preocupação para a maioria dos cirurgiões (VERNET-TOMAS *et al.*, 2011).

Infelizmente não há consenso quanto ao que constitui uma margem adequada na cirurgia de câncer de mama, com recomendações variando desde 1 mm até 20 mm (*Quality Assurance Guidelines for Surgeons in Breast Cancer Screening, The Nottingham Prognostic Index in Primary Breast Cancer*).

Segundo Paganelli, Luini e Veronese, o uso do *ROLL* facilita o processo de diagnóstico devido à precisa localização da lesão, remoção completa da lesão com margens suficientes de tecido sadio e com a lesão no centro do espécime cirúrgico removido (PAGANELLI; LUINI; VERONESI, 2002). Os resultados em termos de margens cirúrgicas livres de doença são superiores com a técnica do *ROLL* quando comparado com o agulhamento (70-87 vs 44-60%) (ZGAJNAR *et al.*, 2004). A maioria dos *trials* controlados randomizados comparando biópsia por agulhamento e *ROLL* relatam vantagens deste último procedimento em remover a lesão com margens livres (BERNARDI *et al.*, 2012; MARTINEZ *et al.*, 2009; GRAY *et al.*, 2001).

A figura a seguir demonstra metanálise de estudos randomizados que compararam *ROLL* com agulhamento em relação a obtenção de margens livres no espécime cirúrgico.

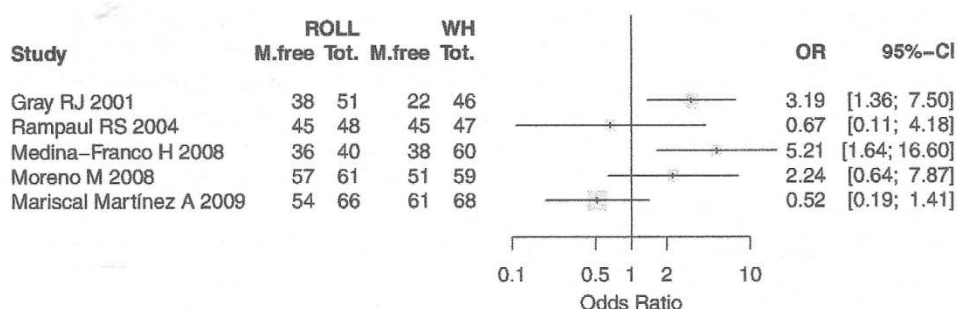


FIGURA 4 – FOREST PLOT DE ESTUDOS RANDOMIZADOS COMPARANDO ROLL E AGULHAMENTO QUANTO STATUS DA MARGEM
FONTE: Adaptado de Bernardi *et al.* (2012)

Medina-Franco *et al.* avaliaram 100 casos de ROLL comparado com agulhamento, mostrando que a técnica de ROLL levou a redução de margens cirúrgicas positivas. Margens livres foram alcançadas em 88.9% do grupo ROLL e 62.5% do grupo do agulhamento ($p < 0.05$) (MEDINA-FRANCO *et al.*, 2008).

Na série de Moreno *et al.*, houve mais casos de margens comprometidas com o grupo do agulhamento ($p < 0.05$), porém estes achados não foram significantes quando considerados apenas as lesões malignas (MORENO *et al.*, 2008).

Martinez *et al.* incluíram 134 pacientes portadoras de câncer de mama previstos para tratamento conservador, 68 localizadas com agulhamento e 66 com ROLL. Excisão completa do tumor, isto é, margens livres de ao menos 1 cm, foram atingidas em 89.4% das pacientes marcadas com ROLL e 82.4% no grupo do agulhamento, sem diferença significativa entre as técnicas ($p = 0.357$) (MARTINEZ *et al.*, 2009).

Em revisão sistemática de 12 estudos comparando ROLL com agulhamento em lesões malignas não palpáveis, realizado em 2011, Lovrics e colaboradores demonstraram que a técnica ROLL leva a menor chance de margens positivas, com consequente menor número de reoperações, razão de chance de 0.367 ($p < 0.01$) para *status* de margens cirúrgicas e 0.347 ($p < 0.001$) para índices de reoperação, sugerindo que ROLL seja superior a técnica do agulhamento para câncer de mama não palpável (LOVRICS *et al.*, 2011).

Vários outros estudos na literatura sugerem superioridade da técnica do ROLL em relação à obtenção de margens livres no espécime cirúrgico.

Nadeem *et al.* relataram que margens livres foram atingidas em 83% dos procedimentos realizados pelo ROLL versus 57% dos procedimentos realizados com

agulhamento ($p = 0.0015$), mesmo com volume de espécime discretamente menor para o grupo do *ROLL* (NADEEM *et al.*, 2005).

Ocal *et al.*, em estudo randomizado e prospectivo, demonstraram que maior número de paciente marcados com agulhamento (42.9%) tiveram margens comprometidas quando comparados com 8.3% no grupo *ROLL* ($p=0.05$) (OCAL *et al.*, 2011).

Na serie de Ramesh *et al.*, que estudaram 151 pacientes portadoras de carcinoma invasivo unifocal de mama, submetidas a *ROLL* com objetivo de avaliar recidiva local em longo prazo, a positividade de margens foi de 11.9%, sendo os índices de recorrência local comparáveis com as técnicas de localização pré-existentes (RAMESH *et al.*, 2010).

Krekel *et al.* compararam a eficácia de três métodos de marcação pré-cirúrgica, fio metálico, cirurgia guiada por ultrassonografia e *ROLL*, quanto à obtenção de margens livres e volume de ressecção, numa série de 201 pacientes, demonstrando que o índice de margens positivas ou focalmente positivas para carcinoma invasivo foi significativamente menor no grupo da cirurgia guiada por ultrassonografia (3.7%), comparado grupo fio metálico (21.3%) e grupo *ROLL* (25%).

Outros trabalhos relatam taxas de margens livres na técnica *ROLL*. Na série de Belloni, o número total de lesões malignas no laudo anatomopatológico final foi 232 de 288 pacientes. Neste subgrupo, seis pacientes (2.6%) necessitaram uma segunda intervenção cirúrgica devido às margens positivas na primeira cirurgia (BELLONI *et al.*, 2011).

Um grande trabalho sobre *ROLL* incluindo 368 pacientes com diagnóstico prévio de carcinoma mamário não palpável mostrou margens livres em 89% dos casos e 97% de identificação do linfonodo sentinela (VAN RIJK *et al.*, 2007), porém este estudo não foi randomizado e foi utilizada marcação com fio metálico juntamente ao *ROLL*, o que não parece melhorar o desconforto da paciente, bem como facilitar a realização da técnica, objetivos da técnica do *ROLL* (VAN ESSER *et al.*, 2008a).

Woll *et al.* obtiveram 57.1% de margens cirúrgicas livres para lesões malignas e 42.9% de margens cirúrgicas livres para lesões benignas após marcação *ROLL*, porém a indicação do procedimento cirúrgico foi diagnóstica e não terapêutica (WOLL *et al.*, 2011).

A única série que comparou as técnicas de carvão com fio metálico, realizada por DE ROSE *et al.*, demonstrou que de 511 procedimentos - 219 guiados por carvão e

292 por fio metálico, houve tendência a melhores margens (> 1 mm) no grupo carvão, embora estatisticamente não significativo ($p = 0.087$), quando comparados os casos comprovadamente malignos (ROSE *et al.*, 2003).

2.7 DIFICULDADE DE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO NA PEÇA CIRÚRGICA

Frequentemente as lesões mamárias não são visualmente detectáveis macroscopicamente no espécime cirúrgico, devido as suas pequenas dimensões, principalmente quando se trata de microcalcificações. Como consequência, muitas vezes todo o espécime de tecido deve ser incluído em blocos de parafina para identificação microscópica da lesão. No caso de microcalcificações, uma segunda radiografia da peça cirúrgica pode ser realizada pelo patologista após a fixação e corte do espécime para guiar a localização da lesão (ARMSTRONG; DAVIES, 1991).

Em 2007, Ko *et al.* publicaram estudo de 164 lesões não palpáveis detectadas por ultrassonografia em 134 pacientes submetidas a marcação com carvão. O cirurgião identificou a tatuagem em 163 dos 164 casos e a identificação das lesões pelo patologista foi fácil em todos os casos, exceto em um (KO *et al.*, 2007).

Acrescenta-se vantagem para o patologista que o carvão é facilmente visualizável na peça cirúrgica e pode ser usado para localizar a lesão no espécime cirúrgico (ROSE *et al.*, 2003).

No estudo de Arman *et al.* (2001), a injeção de suspensão de carvão não causou distorção ou alterações patológicas adicionais que pudessem mascarar os resultados anatomopatológicos.

Cavalcanti (2010) demonstrou presença de necrose gordurosa em 12 de 135 casos e em um caso, além da necrose gordurosa, presença de artefatos de deslocamento que suscitaram a realização de estudo imunoistoquímico adicional para definição histológica da lesão.

2.8 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Carvão é um material inerte e suas partículas podem permanecer *in situ* por até 60 dias sem reação a corpo estranho durante o período entre a marcação da lesão e a excisão cirúrgica da lesão. As partículas de carvão em suspensão são pequenas (10-30 micra). O carvão pela via de administração subcutânea não é absorvido, metabolizado ou excretado (informação bulário Charcotrace 120 mg/3 ml – 4%).

Patrikeos *et al.* relataram que o carvão usualmente não causa qualquer reação patológica no tecido mamário e não prejudica a interpretação patológica, embora tenham descrito três casos de granuloma a carvão que se formaram dentro de 6 meses a 2 anos seguindo marcação pré-operatória de anormalidades impalpáveis da mama, no qual o trajeto do carvão não foi excisado, devido ao cancelamento do procedimento cirúrgico por outras razões (PATRIKEOS *et al.*, 1998). Na série de Rose *et al.*, nenhum granuloma foi observado, possivelmente porque o intervalo entre injeção do carvão e a cirurgia foi usualmente curto (< 14 dias) (ROSE *et al.*, 2003).

Mathieu *et al.* demonstraram que partículas de carvão foram encontradas dentro de histiócitos no estroma tumoral, mesmo quando a injeção ocorreu 24 horas antes da cirurgia. Nenhuma partícula de carvão foi encontrada nas células do parênquima da lesão. Na periferia da lesão, carvão foi usualmente visto entre os adipócitos ou fibras colágenas, e fagocitado por macrófagos. Discreta infiltração de neutrófilos polimorfonucleares foi observada (MATHIEU *et al.*, 2001). De acordo com relatos da literatura, normalmente o carvão é fagocitado por macrófagos, ocorrendo pouca ou nenhuma inflamação (PATRIKEOS *et al.*, 1998).

Em 1999, Bonhomme-Fraive utilizou suspensão de carvão a ser injetada intratumoralmente em pacientes que seriam submetidas a quimioterapia com a finalidade de localizar possíveis tumores residuais ou localização de tumor previamente existente para facilitar o trabalho do cirurgião e do patologista, principalmente nos casos em que a massa tumoral não é mais evidente macroscopicamente após a quimioterapia. Seus estudos “*in vitro*” demonstraram que partículas de carvão menores que 2 µm eram mais difundidas sendo mais rapidamente fagocitadas por macrófagos, tanto intra quanto peritumorais, levando a eliminação de tais partículas do tumor pela atividade macrofágica. Concluíram, assim, que a difusão ou não do carvão encontra-se associada à distribuição granulométrica da suspensão (MATHIEU *et al.*, 2007).

Na série de Cavalcanti, de 135 casos de lesões marcadas com carvão, granulomas de corpo estranho foram demonstrados em todas as amostras, contradizendo dados obtidos em outras pesquisas. Na avaliação da resposta inflamatória linfocitária, somente 5,19% das amostras não apresentaram infiltração linfocítica, sendo que esta foi de discreta a moderada intensidade. Quanto à resposta inflamatória aguda, notou ausência total de exsudação neutrofílica em 4% dos espécimes, sendo acentuados em somente 3.7% dos casos, sob forma de micro-abscessos. Conclui que, apesar destes achados, a avaliação e quantificação da resposta inflamatória à presença de carvão não levou a dificuldade na interpretação diagnóstica histopatológica das lesões (CAVALCANTI, 2010).

Em série de 109 pacientes submetidas a tatuagem com carvão de lesões malignas para realização de quimioterapia neoadjuvante com intuito de localização de lesão residual no período entre 1987 e 1992, Mathieu *et al.* demonstraram que 91 pacientes foram submetidas a procedimento cirúrgico após um tempo médio de três meses, sendo possível detectar carvão em 86 (94%) dos 91 casos. As partículas de carvão foram fagocitadas e observadas no citoplasma de macrófagos dentro do estroma tumoral, no tecido fibroso normal da mama e no tecido adiposo. Algumas vezes o carvão não foi fagocitado e foi encontrado entre as fibras colágenas. Nenhum infiltrado polimorfonuclear ou linfocitário foi observado (MATHIEU *et al.*, 2007).

Ruiz-Delgado, Lopez-Ruiz e Saiz-Lopez demonstraram, em análise retrospectiva de 130 pacientes submetidas a biópsia estereotáxica seguida de marcação por carvão, que devido ao resultado benigno da biópsia, não foram submetidas a excisão da lesão marcada com carvão, quatro pacientes desenvolveram lesões não palpáveis no exame de imagem um ano após a marcação (dois clusters de microcalcificações heterogêneas, um com distorção arquitetural com nódulo e um com densidade irregular), consideradas birads 4 e que necessitaram nova biópsia (3 casos) ou punção por agulha fina (1 caso), sendo que os achados histológicos ou citológicos demonstraram reação de células gigantes a corpo estranho associada a mínima alteração histológica como fibrose ou inflamação (RUIZ-DELGADO; LOPEZ-RUIZ; SAIZ-LOPEZ, 2008).

Sabe-se que a radiação gama pode levar a desarranjo do citoesqueleto da célula mesmo em doses muito baixas, porém não há relatos de estudos que tenham avaliado a resposta inflamatória causada pelo ROLL (DONETTI *et al.*, 2005).

3. MATERIAL E MÉTODO

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto do trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Paraná (anexo).

3.2 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e analítico.

Utilizou-se a terminologia anatômica (1989). Foram tomadas como parâmetros para a padronização as normas para apresentação de trabalhos, da Universidade Federal do Paraná (2007). Em relação à bibliografia aplicaram-se as normas para referências bibliográficas (NBR 6023) e abreviação de títulos e periódicos (NBR 6032) da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

3.3 DESENHO DO ESTUDO, SELEÇÃO DE SUJEITOS E TAMANHO DA AMOSTRA

Os casos deste estudo são provenientes de dois laboratórios de Patologia da cidade de Curitiba - PR. Os casos marcados com carvão são oriundos do CITOLAB - Laboratório de Citologia, Patologia e Biologia Molecular e os casos marcados com *ROLL* do CPC – Centro de Patologia de Curitiba.

A amostra constitui-se de 84 peças cirúrgicas procedentes de 77 pacientes portadoras de lesões mamárias impalpáveis marcadas através de mamografia ou ultrassonografia, sendo 42 casos por punção e injeção de suspensão de carvão e 42 casos por punção e injeção de marcador radioativo (*ROLL*).

Os casos marcados por carvão foram selecionados consecutivamente entre janeiro de 2008 a dezembro de 2009 e os casos marcados com *ROLL* foram selecionados consecutivamente entre janeiro de 2008 a julho de 2010.

Avaliou-se inicialmente os laudos anatomopatológicos já registrados, extraindo-se os dados referentes ao tipo e tamanho da lesão, peso e volume da peça cirúrgica, margens cirúrgicas e o número de blocos de parafina confeccionados.

As amostras foram avaliadas na totalidade de suas lâminas sendo selecionadas aquelas com alterações associadas à presença do carvão e da alteração impalpável que propiciou o procedimento cirúrgico, bem como das alterações morfológicas mais significativas em relação a componentes inflamatórios.

Todas as lâminas selecionadas foram primeiramente visualizados com objetiva de 100 aumentos (10x) para que fosse realizada a localização da lesão e da área de impregnação por carvão. A seguir, concentrou-se a análise na região de maior intensidade de reação inflamatória, sendo então usada objetiva de 400 aumentos (40x). Em todos os casos foram avaliados 10 campos de maior aumento com contagem diferencial da presença de neutrófilos, linfócitos e células gigantes.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

3.4.1 Critérios de inclusão

Casos marcados por carvão e ROLL constituídos por nódulos, área hipoeólica ou assimetria focal medindo até 1,7cm e microcalcificações de qualquer medida.

3.4.2 Critérios de exclusão

Lesões nodulares, área hipoeólica ou assimetria focal maiores que 1.7 cm.

Lesões que foram marcadas por duas técnicas no mesmo procedimento.

3.5 VARIÁVEIS E CONCEITOS

- a) Tipo de lesão: nódulo, área hipoeecóica, assimetria focal e microcalcificações;
- b) Tamanho da lesão: medida do maior eixo em cm;
- c) Peso da peça: medida em gramas;
- d) Volume da peça: multiplicação das medidas de comprimento, largura e altura, expressa em cm³;
- e) Margens cirúrgicas: presença de comprometimento ou não, definido como presença de lesão na margem cirúrgica. Margens cirúrgicas foram consideradas livres se ≥ 10 mm para lesões malignas, ≥ 5 mm para carcinoma in situ, ≥ 1 mm para lesões benignas. Margens limítrofes ou exíguas foram agrupadas com margens comprometidas;
- f) Numero de blocos de parafina: número de blocos realizados para inclusão do material previamente estudado pela macroscopia, no momento do processamento do material pelo patologista;
- g) Critérios morfológicos de inflamação:
 - Inflamação aguda: presença de neutrófilos;
 - Inflamação crônica: presença de linfócitos e células gigantes.

3.6 CONSTRUÇÃO DO BANCO DE DADOS

Foi elaborado um banco de dados com codificação das variáveis, numerados em ordem sequencial cronológica. Todos os dados que foram progressivamente obtidos, foram transcritos manualmente. A digitação do banco foi realizada com conferência bimanual, na ordem em que foram incluídos, em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*), conferidos e exportados para posterior análise estatística (apêndices).

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados das variáveis qualitativas foram expressos em frequências e percentuais. Já os resultados das variáveis quantitativas foram expressos em média, mediana, valor mínimo, valor máximo e desvio padrão. Para avaliação da associação entre o tipo de marcação e variáveis qualitativas dicotômicas foi considerado o teste exato de Fisher. Para comparação dos tipos de marcação, em relação às variáveis quantitativas, foi considerado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para avaliação da condição de normalidade das variáveis quantitativas foi considerado o teste de Jarque-Bera. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4. RESULTADOS

4.1 TIPO DE LESÃO INVESTIGADA

Dentre as lesões, 67 foram representadas por nódulos, 13 por microcalcificações, 2 áreas hipoeóicas e 1 assimetria focal. A distribuição dos tipos de lesão identificadas em cada grupo é demonstrada na tabela 3.

TABELA 3 – TIPO DE LESÃO INVESTIGADA

Tipo da Lesão Investigada	<i>ROLL</i>	<i>ROLL</i>	<i>CARVÃO</i>	<i>CARVÃO</i>	<i>p</i>
	n	%	n	%	
Nódulo	28	66,7%	39	92,9%	0,007
Microcalcificações	10	23,9%	3	7,1%	
Área hipoeóica	2	4,8%	0	0%	
Assimetria focal	1	2,3%	0	0%	
Não especificado	1	2,3%	0	0%	
Total	42	100,0%	42	100,0%	

A maioria das lesões constituiu-se de nódulos, porém as amostras não foram homogêneas, com mais lesões do tipo nódulo no grupo carvão (92,9%) do que no grupo *ROLL* (66,7%). Em um caso do grupo *ROLL* não foi possível levantar o tipo de lesão, por falta de dados no laudo anatomopatológico.

4.2 TAMANHO DAS LESÕES

Na tabela abaixo é apresentada a análise estatística da variável tamanho das lesões investigadas em cada um dos tipos de marcação, bem como o valor de p do teste estatístico.

Foram comparados os dados de 38 espécimes do grupo *ROLL* com a totalidade de espécimes do grupo carvão, demonstrando-se que não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao tamanho das lesões investigadas entre os dois métodos estudados, conferindo homogeneidade da amostra neste quesito.

TABELA 4 – COMPARAÇÃO ENTRE TAMANHO DAS LESÕES
NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

Marcação	N	Média + Desvio Padrão	p^*
<i>ROLL</i>	38	1,2 ± 0.6	0,567
Carvão	42	1,1 ± 0.4	

(*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;

4.3 PESO DA PEÇA CIRÚRGICA

Na tabela abaixo é apresentada a comparação de peso do espécime cirúrgico em cada um dos tipos de marcação, bem como o valor de p do teste estatístico.

No grupo carvão obteve-se peças cirúrgicas com menor peso comparado ao grupo *ROLL*, com p 0,002. Importante salientar que esta variável só foi registrada em 35 dos 42 casos do grupo *ROLL* e 26 dos 42 casos do grupo carvão.

TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE PESO DAS PEÇAS CIRÚRGICAS
NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

Marcação	N	Média + Desvio Padrão	p^*
<i>ROLL</i>	35	40,9 ± 34,8	0,002
Carvão	26	26,1 ± 40,7	

(*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

4.4 VOLUME DA PEÇA CIRÚRGICA

Na tabela abaixo é apresentada a comparação descritiva da variável volume em cada um dos tipos de marcação, bem como o valor de p do teste estatístico.

A análise demonstrou volume da peça cirúrgica estatisticamente menor no grupo do carvão comparado ao *ROLL*.

TABELA 6 – COMPARAÇÃO ENTRE VOLUME DAS PEÇAS CIRÚRGICAS NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

Marcação	N	Média + Desvio Padrão	p^*
<i>ROLL</i>	42	95,9 ± 118,8	< 0,001
Carvão	42	44,2 ± 93,4	

(*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney;

4.5 MARGENS CIRÚRGICAS

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos estudados em relação a margens cirúrgicas, como demonstradas nas tabelas a seguir:

TABELA 7 – COMPARAÇÃO DE MARGENS CIRÚRGICAS NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

MARGENS	MARCAÇÃO CARVÃO	MARCAÇÃO <i>ROLL</i>	p
Livres	34 81,0%	32 76,2%	0,791
Comprometidas, limítrofes ou exúguas.	8 19%	10 23,8%	
Total	42	42	

4.6 NÚMERO DE BLOCOS DE PARAFINA

Na tabela abaixo são descritos os valores desta variável em cada um dos tipos de marcação, bem como o valor de p do teste estatístico.

Demonstrou-se que no grupo do *ROLL* houve necessidade de confecção de mais blocos de parafina para estudo ($p < 0,001$).

TABELA 8 – COMPARAÇÃO DO NÚMERO DE BLOCOS DE PARAFINA NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

Marcação	N	Média + Desvio Padrão	p^*
<i>ROLL</i>	42	8,3 ± 2,4	< 0,001
Carvão	42	2,7 ± 1,9	

(*) Teste não paramétrico de Mann-Whitney

4.7 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Para estudo da resposta inflamatória estudou-se a presença de polimorfonucleares e monomorfonucleares.

Nas tabelas abaixo são apresentados os resultados obtidos no estudo bem como o valor de p do teste estatístico.

TABELA 9 – PRESENÇA DE LINFÓCITOS/CGA NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

LIF. / CGA	MARCAÇÃO CARVÃO	MARCAÇÃO <i>ROLL</i>	p
PRESENÇA/RAROS	41 97,62%	1 2,38%	<0,001
AUSÊNCIA	1 2,38%	41 97,62%	
TOTAL	42	42	

TABELA 10 – PRESENÇA DE CÉLULAS GIGANTES/CGA NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

CELS GIGANTES / CGA	MARCAÇÃO CARVÃO	MARCAÇÃO <i>ROLL</i>	p
PRESENÇA/RAROS	42 100,00%	0 0,00%	<0,001
AUSÊNCIA	0 0,00%	42 100,00%	
TOTAL	42	42	

TABELA 11 – PRESENÇA DE NEUTRÓFILOS/CGA NOS GRUPOS *ROLL* E CARVÃO

NEUTRÓFILOS / CGA	MARCAÇÃO CARVÃO	MARCAÇÃO <i>ROLL</i>	<i>p</i>
PRESENÇA/RAROS	20 47,62%	0 0,00%	<0,001
AUSÊNCIA	22 52,38%	42 100,00%	
TOTAL	42	42	

Observou-se que nos espécimes marcados com carvão houve maior resposta inflamatória quando comparado ao *ROLL* ($p < 0,001$). Infiltrado linfocitário, de células gigantes e de neutrófilos foi encontrado, respectivamente, em 97,6%, 100% e 47,6% dos espécimes marcados com carvão, enquanto que no grupo *ROLL* houve apenas 1 caso que demonstrou discreto infiltrado linfocitário. Nenhum infiltrado de células gigantes ou neutrófilos foi demonstrado no grupo *ROLL*.

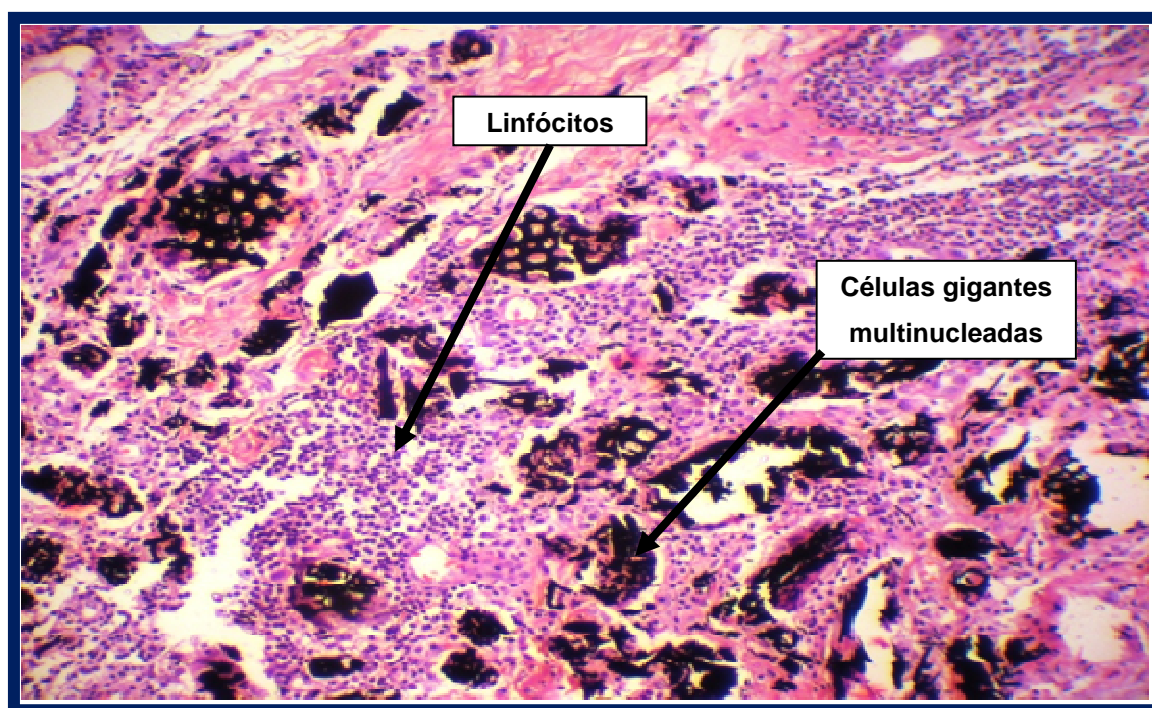


FIGURA 5 – EXEMPLO DE INFLAMAÇÃO CRÔNICA – LINFÓCITOS, CÉLULAS GIGANTES E GRANULOMA A CARVÃO
 FONTE: O autor (2013)

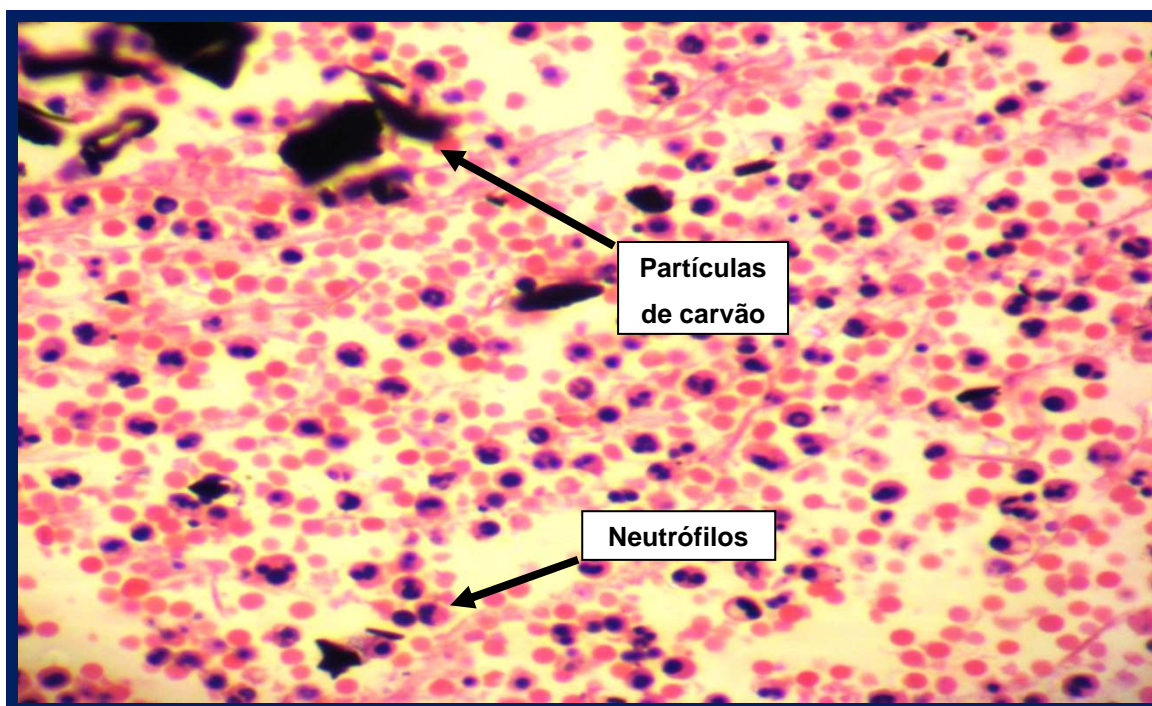


FIGURA 6 – EXEMPLO DE INFLAMAÇÃO AGUDA – NEUTRÓFILOS E PARTÍCULAS DE CARVÃO
FONTE: O autor (2013)

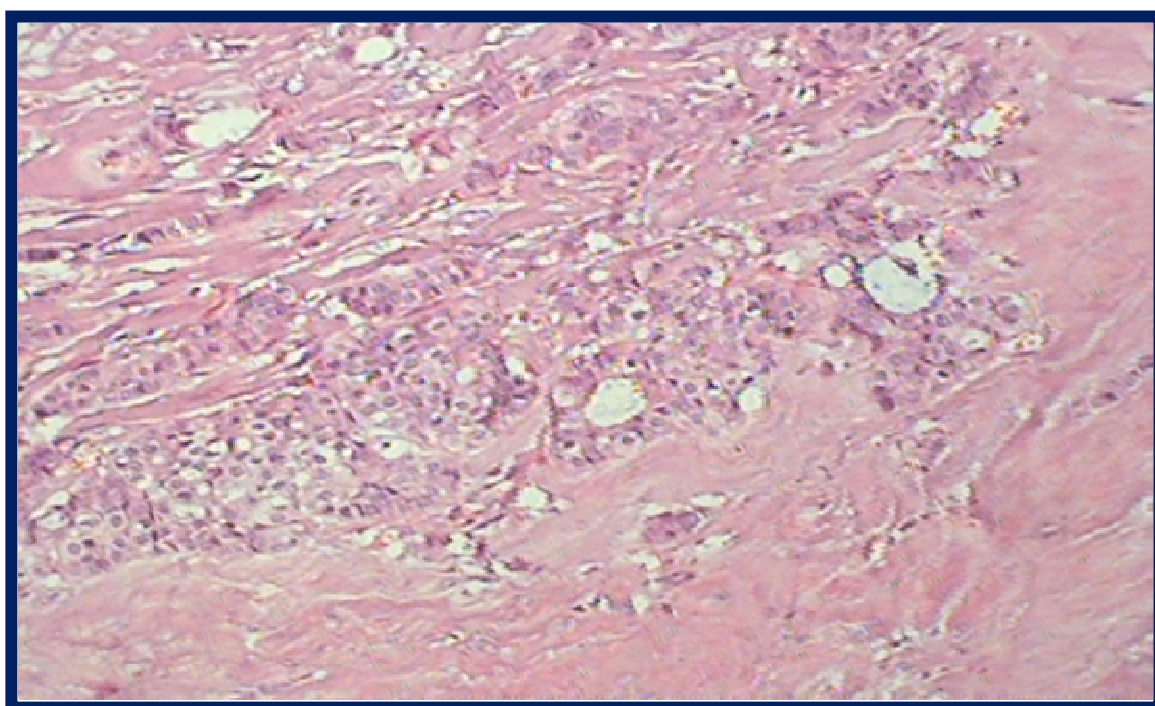


FIGURA 7 – EXEMPLO DE AUSÊNCIA DE INFLAMAÇÃO - ROLL
FONTE: O autor (2013)

4.8 EFICIÊNCIA E VIABILIDADE / DIFICULDADE DE INTERPRETAÇÃO

Em apenas um caso do grupo *ROLL* não foi possível detectar a presença de lesão histológica no espécime cirúrgico, denotando falha do método. Este caso constituiu-se de uma paciente de 31 anos de idade que apresentava nódulo de 0,8 cm na imagem ecográfica, e apesar de 10 blocos de parafina serem confeccionados, não foi encontrada a lesão no espécime cirúrgico.

Excetuando-se este caso, não houve qualquer prejuízo à análise histológica e o diagnóstico anatomopatológico final foi direto, avaliado subjetivamente pelos patologistas.

5. DISCUSSÃO

É de grande importância a localização pré-operatória adequada de lesões não palpáveis de mama para que a lesão-alvo seja retirada com sucesso, associada a exereses de menor quantidade de tecido mamário normal seguindo a tendência das operações conservadoras atualmente preconizadas. Vários métodos e técnicas de marcação tem sido propostos, sendo a marcação com fio metálico ou agulhamento o método mais utilizado na atualidade em todo o mundo (SAJID *et al.*, 2012; WOLL *et al.*, 2011). A técnica de marcação com radioisótopos (*ROLL*) tem ganhado adeptos em todo o mundo (VAN ESSER *et al.*, 2008). A marcação com suspensão de carvão foi introduzida como meio de marcação de lesões impalpáveis na Suécia ao redor de 1979 e é utilizada em alguns centros ao redor do mundo (ROSE *et al.*, 2003). Considerando que a marcação com carvão é a preferência do serviço do qual a autora é parte integrante, e as características de estabilidade da marcação com solução de carvão ao longo do tempo, associado à escassez de relatos da literatura que avaliam as vantagens ou desvantagens desta técnica em comparação com as demais técnicas descritas, optou-se por realizar este estudo.

Para avaliar a eficácia da técnica do carvão comparado à técnica *ROLL*, estudou-se retrospectivamente 42 casos da técnica carvão e 42 casos da técnica *ROLL*, amostrados em ordem sequencial cronológica para não inferir em viés de seleção. O respeito a esta regra resultou em uma amostra homogênea em relação ao tamanho das lesões estudadas, com média de tamanho de 1,2 cm para o grupo *ROLL* e 1,1 cm para o grupo carvão, não havendo diferença estatística entre os grupos estudados. Porém não houve homogeneidade da amostra quando considerado o tipo de lesão investigada, com maior número de nódulos no grupo carvão, o que pode ter interferido nos resultados, considerando que a avaliação intraoperatória de margens de um espécime que contenha um nódulo, comparado a um espécime que contenha microcalcificações, é diferente. Na primeira, o cirurgião habitualmente consegue definir a lesão e assim delimita margem de tecido sadio em torno da lesão, estabelecendo uma margem macroscópica. Já nas microcalcificações, não há delimitação da lesão, considerando que estas não são definidas macroscopicamente no tecido mamário, o que impede tal procedimento pelo cirurgião.

5.1 PESO E VOLUME DAS PEÇAS CIRÚRGICAS

Analisando as variáveis de peso e volume das peças cirúrgicas excisadas nas técnicas de *ROLL* e carvão, o presente estudo mostrou que a técnica do carvão permitiu ressecção de peças cirúrgicas com menor peso e volume.

Poucos dados são encontrados na literatura sobre peso e volume na técnica do carvão e não há relatos de comparação desta técnica com as demais considerando estas variáveis. Assim, utilizou-se para fins de discussão os dados de literatura dos trabalhos que avaliaram *ROLL* versus agulhamento.

A maioria dos estudos que compararam o peso de espécimes cirúrgicos entre a técnica *ROLL* e agulhamento, demonstraram menor peso com a técnica *ROLL* (NADEEM *et al.*,2005; THIND *et al.*, 2005; ZGAJNAR *et al.*, 2004, RONKA *et al.*,2004; GRAY *et al.*,2001; FRANCO *et al.*,2008 e OCAL *et al.*,2011). Dois trabalhos, Fraile *et al.*, 2005 e Rampaul *et al.*,2004 mostraram maior peso do espécime na técnica *ROLL*, mas sem significância estatística. Neste estudo foi demonstrado que a técnica do carvão permitiu ressecção de peças com menor peso, comparado ao *ROLL*.

Quando avaliada a variável volume, também a técnica do carvão permitiu obtenção de peças menores. Moreno *et al.*,2008, demonstraram que o volume médio do espécime excisado foi significativamente menor no grupo *ROLL* comparado ao grupo do fio metálico.

Considerando que na técnica *ROLL* a determinação da localização da lesão (*hot spot*) e das margens de ressecção como locus ao redor da *hot spot* onde a contagem cai bruscamente é guiada pela radioatividade e que o carvão é de detecção visual, os resultados obtidos pelo estudo atual permitem levantar a possibilidade de que a visualização do carvão no momento do procedimento cirúrgico facilite ao cirurgião a identificação do sítio preciso da lesão, permitindo-o ser mais conservador quanto à quantidade de tecido removido.

5.2 MARGENS CIRÚRGICAS

O maior objetivo da ressecção de tumores não palpáveis é a obtenção de margens livres, porém não há consenso na literatura quanto ao que constitui uma margem adequada na cirurgia de mama (VERNET-TOMAS *et al.*, 2011).

No presente estudo considerou-se como margens cirúrgicas livres a ausência de lesão em até 1 cm de distância da margem cirúrgica para lesões malignas, 0,5 cm para carcinoma in situ e 0,1 cm para lesões benignas. Margens limítrofes ou exíguas foram agrupadas com margens comprometidas para fins de cálculo de porcentagem.

Na literatura, a maioria dos trabalhos e a revisão sistemática de 12 estudos comparando *ROLL* e agulhamento realizada por Lovrics *et al.*, demonstram superioridade da técnica *ROLL* em relação a obtenção de margens livres no espécime cirúrgico (LOVRICS *et al.*, 2011). Este achado é de fácil entendimento, uma vez que na técnica *ROLL* há a radioatividade guiando a ressecção, onde o caimento brusco da radioatividade ao redor do *hot spot* (lesão) denota as margens de segurança. Já na técnica do agulhamento não há parâmetro real de definição de margens e o cirurgião baseia-se no exame de imagem e na percepção manual durante a cirurgia para determinação de margens.

Novamente não encontrou-se trabalhos que tivessem estudado a variável de margem cirúrgica na comparação das duas técnicas abordadas neste trabalho. Demonstrou-se que não houve diferença estatisticamente significativa desta variável nos dois grupos estudados: *ROLL* e carvão.

Este achado corrobora o descrito na única série que comparou as técnicas de carvão com fio metálico, realizada por DE ROSE *et al* em 2003, demonstrando que de 511 procedimentos – 219 guiados por carvão e 292 por fio metálico, houve tendência a melhores margens (> 1 mm) no grupo carvão, embora estatisticamente não significativo ($p = 0.087$), quando comparados os casos comprovadamente malignos

5.3 DIFICULDADE DE LOCALIZAÇÃO DA LESÃO NA PEÇA CIRÚRGICA – NÚMERO DE BLOCOS DE PARAFINA

Como já citado anteriormente, as pequenas lesões frequentemente não são visualmente detectáveis macroscopicamente no espécime cirúrgico, principalmente quando se trata de microcalcificações (ARMSTRONG; DAVIES, 1991).

Neste sentido, o carvão pode representar uma vantagem para o patologista, visto que deixa uma marca visual no espécime cirúrgico e permite facilmente a identificação, guiando a correta localização da lesão. Para testar esta hipótese, foi estudado o número de blocos de parafina confeccionados nos espécimes de *ROLL* e carvão, demonstrando que houve diferença estatisticamente significativa com $p < 0,001$ em favor da técnica do carvão, sendo que no grupo *ROLL* a média de blocos confeccionados foi de 8,3 e no grupo carvão foi de 2,7 blocos. É importante salientar que o presente estudo utilizou material de dois laboratórios de patologia distintos, e que um viés possível possa ser a rotina de cada serviço em relação ao número de blocos confeccionados.

Acrescenta-se ainda que em um caso do grupo *ROLL* não foi identificada a lesão supostamente marcada. Em todos os casos do carvão a lesão marcada foi identificada. Possivelmente houve erro de técnica no momento da marcação, uma vez que foi incluído todo o espécime cirúrgico em 10 blocos de parafina e não foi encontrada a lesão, que compreendia um nódulo de 0,8 cm visualizado pela ultrassonografia mamária.

Poucos relatos da literatura avaliam o prejuízo ou dificuldade de interpretação histopatológica de espécimes marcados com suspensão de carvão (CANAVESE *et al.*, 1995; MATHIEU *et al.*, 2001; LANGLOIS AND CARTER, 1991). Avaliado de forma subjetiva pelas patologistas responsáveis pelos laudos do presente estudo, excetuando-se o caso acima descrito, não houve qualquer prejuízo à análise histológica e o diagnóstico anatomopatológico final foi direto, sem necessidade de técnicas adicionais como imunoistoquímica.

5.4 RESPOSTA INFLAMATÓRIA

A resposta inflamatória foi aferida pela presença de neutrófilos, linfócitos e células gigantes de corpo estranho nas lâminas. Foi demonstrado infiltração linfocitária e de células gigantes em 97,6 e 100% dos espécimes, bem como 47,6% de presença de infiltrado neutrofílico nos espécimes marcados com carvão. No grupo *ROLL* foi demonstrado discreto infiltrado linfocitário em apenas um caso.

Este achado corrobora com o descrito por Cavalcanti em 2010 que demonstrou granulomas de corpo estranho, infiltração linfocítica e neutrofílica na quase totalidade da sua amostra de 135 casos, contradizendo dados anteriores (CAVALCANTI, 2010). Tal ocorrência é inusitada já que as soluções usadas são teoricamente estéreis, não devendo propiciar reação inflamatória aguda. Já a grande maioria dos outros estudos da literatura referem que o carvão é material inerte e normalmente é fagocitado por macrófagos, levando a pouca ou nenhuma inflamação (PATRIKEOS *et al.*, 1998; MATHIEU *et al.*, 2001).

Não foi possível levantar os dados de tempo entre a injeção do carvão e o procedimento cirúrgico na amostra deste trabalho, considerando a série retrospectiva e falta deste dado devidamente registrado. É possível que o achado de resposta inflamatória crônica, definida pela presença de infiltrado linfocítico e de células gigantes, esteja relacionado ao tempo transcorrido entre a técnica de marcação e o ato cirúrgico, uma vez que na técnica de carvão, a marcação pode ser realizada dias ou mesmo meses antes do procedimento operatório, consequentemente permitindo que haja tempo para desenvolvimento de resposta inflamatória no tecido. Já na técnica *ROLL*, é obrigatória a injeção do marcador radioativo em no máximo 24 horas antes da cirurgia.

Considerando as dados discutidos acima, acreditamos que a realização de novos trabalhos é justificada, para que o método do carvão seja mais difundido e utilizado em nosso meio.

6. CONCLUSÕES

O conjunto de dados deste estudo de comparação de aspectos anatomopatológicos entre a técnica de carvão e a técnica *ROLL* permite concluir que:

Peças cirúrgicas de menor peso e volume foram obtidas com a técnica do carvão, comparadas com a técnica *ROLL*.

Não houve diferença de *status* de margens cirúrgicas entre os grupos *ROLL* e carvão.

A utilização do carvão está associada a presença de resposta inflamatória, caracterizada por infiltrado neutrofílico, linfocitário e de células gigantes.

O carvão permite maior facilidade ao patologista na identificação da lesão marcada, uma vez que é macroscopicamente identificável.

Consequentemente, este estudo corrobora a utilização do método do carvão como marcador eficaz para localização de lesões não palpáveis da mama.

REFERÊNCIAS

ARMAN, A. *et al.* Marking of nonpalpable breast lesions using a custom carbon suspension. **Acta Radiologica**, v. 42, p. 599-601, 2001.

ARMSTRONG, J. S.; DAVIES, J. D. Laboratory handling of impalpable breast lesions: a review. **J. Clin. Pathol.**, v. 44, p. 89-93, 1991.

AUDISIO, R. A. Occult breast lesions: a comparison between radioguided occult lesion localization (ROLL) vs. wire-guided lumpectomy (WGL). **The breast**, v. 14, p. 283-289, 2005.

AZAVEDO, E.; SVANE, G.; AUER, G. Stereotactic breast biopsy with a biopsy gun. **Lancet**, v. 1, p. 1033-1036, 1989.

BELLONI, E. *et al.* Nonpalpable breast lesions: preoperative radiological guidance in radioguided occult lesion localisation (ROLL). **Radiol. Med.**, v. 116 p. 564–574, 2011.

BERNARDI, S. *et al.* Incidence and risk factors of the Intraoperative localization failure of nonpalpable breast lesions by radio-guided occult lesion localization: a retrospective analysis of 579 cases. **World J. Surg.**, v. 36, p. 1915–1921, 2012.

BONHOMME-FAIVRE, L. *et al.* Charcoal suspension for tumor labelling modifies macrophage activity in mice. **Life Sci.**, v. 66, n. 9, p. 817-827, 2000.

CANAVESE, G. *et al.* Pré-operative localization of non-palpable lesions in breast cancer by charcoal suspension. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 21, p. 47-49, 1995.

CAVALCANTI, T. C. S. Lesões impalpáveis da mama marcadas com suspensão de carvão: avaliação de aspectos anatomopatológicos, viabilidade de interpretação e resposta inflamatória. Dissertação (Mestrado em Princípios da Cirurgia) – IPEM, Curitiba, 2010.

DE CICCIO, C. *et al.* Radioguided occult lesion localisation (ROLL) and surgical biopsy in breast cancer. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine**, v. 46, p.145-151, 2002.

DODD, G. D.; FRY, K.; DELANY, W. Pre-op localization of occult carcinoma of the

breast. In: NEALON, T. F. (Ed.). **Management of the patient with cancer**. Philadelphia: Saunders, 1966. p. 88-113.

DONETTI, E. *et al.* Early epidermal response after a single dose of gamma – rays in organotypic culture of human breast skin. **Br. J. Dermatol.**, v. 153, n. 5, p. 881-886, 2005.

DUA, S. M.; GRAY, R. J.; KESHTGAR, M. Strategies for localisation of impalpable breast lesions. **The Breast**, v. 20, p. 246-253, 2011.

FRAILE, M. *et al.* Radioguided occult lesion localization combined with sentinel node biopsy in women with breast cancer. **Cir. Esp.**, v. 77, p. 36-39, 2005.

FRANCO, H. M. *et al.* Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: a randomized prospective evaluation. **J. Surg. Oncol.**, v. 97, p. 108–111, 2008.

FRANK, H. A.; HALL, F. M.; STEER, M. L. Preoperative localization of non-palpable breast lesions demonstrated by mammography. **N. Engl. J. Med.**, v. 60, p. 295–259, 1976.

GRAY, R. J. *et al.* Randomized prospective evaluation of a novel technique for biopsy or lumpectomy of nonpalpable breast lesions: radioactive seed versus wire localization. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 8, p. 711–715, 2001.

HEYWANG-KÖBRUNNER, S. H.; SCHREER, I.; DERSHAW; D. D. **Diagnostic breast imaging**. New York, NY: Thieme, 1997.

HOMER, M. J.; SMITH, T. J.; SAFALL, H. Prebiopsy needle localization: methods, problems, and expected results. **Radiol. Clin. North Am.**, v. 30, p. 139-153, 1992.

JACKMAN, R.J.; MARZONI, F.A. Needle-localized breast biopsy: why do we fail? **Radiology**. v. 204, p. 677-684, 1997.

KREKEL, N. M. A. *et al.* A comparison of three methods for nonpalpable breast cancer excision. **EJSO the Journal of Cancer Surgery**, v. 37, p.109-115, 2011.

KO, K. *et al.* The value of ultrasound – guided tattooing localization of nonpalpable breast lesions. **Korean J. Radiol.**, v. 8, n. 4, p. 295–300, 2007.

LANGLOIS, S.; CARTER, M. L. Carbon localization of impalpable mammographic abnormalities. **Australas Radiol.**, v. 35, p. 237-241, 1991.

LOVRICS, P. J. *et al.* Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. **EJSO The Journal of Cancer Surgery**, v. 37, p. 388-397, 2011.

LUINI, A. *et al.* Comparison of radioguided excision with wire localization of occult breast lesions. **Br. J. Surg.**, v. 86, n. 4, p. 522-525, 1999.

MACHADO, R. H. S. *et al.* Detecção e exérese de lesões mamárias não palpáveis orientadas por cirurgia radioguiada com injeção de ar para controle radiológico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, p. 650-655, 2005.

MARTINEZ, A. M. *et al.* Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. **American Journal of Roentgenology**, v. 193, n. 4, p. 1001–1009, 2009.

MATHIEU, M. C. *et al.* Presurgery labelling of breast tumors with a charcoal suspension for intratumor injection. **J. Oncol. Pharm. Practice**, v. 6, n. 4, p. 173-176, 2001.

MATHIEU, M. C. *et al.* Tattooing breast cancers treated with neoadjuvant chemotherapy. **Annals of Surgical Oncology**, v. 14, n. 8, p. 2233–2238, 2007.

MEDINA-FRANCO, H. *et al.* Radioguided occult lesion localization (ROLL) versus wire-guided lumpectomy for non-palpable breast lesions: a randomized prospective evaluation. **Journal of Surgical Oncology**, v. 97, p. 108-111, 2008.

MORENO, M. *et al.* Radioguided breast surgery for occult lesion localization correlation between two methods. **Journal of Experimental & Clinical Cancer Research**, v. 27, p. 29-29, 2008.

MOSS, H. A. *et al.* The use of carbon suspension as an adjunct to wire localization of impalpable breast lesions. **Clin. Radiol.**, v. 57, p. 937–944, 2002.

MULLEN, D. J. *et al.* The use of carbon marking after stereotactic large-core-needle breast biopsy. **Radiology**, v. 18, n. 1, p. 255-260, 2001.

NADEEM, R. *et al.* Occult breast lesions: a comparison between radioguided occult lesion localization (ROLL) vs.wire-guided lumpectomy (WGL). **The Breast**, v. 14, p. 283-285, 2005.

OCAL, K. *et al.* Radioguided occult lesion localization versus wire-guided localization for non-palpable breast lesions: randomized controlled trial. **Clinics**, v. 66, n. 6, p. 1003-1007, 2011.

PAGANELLI, G.; LUINI, A.; VERONESI, U. Radioguided occult lesion localization (ROLL) in breast cancer: maximizing efficacy, minimizing mutilation. **Annals of Oncology**, v. 13, p. 1839–1840, 2002.

PATRIKEOS, A. *et al.* Imaging of carbon granulomas of the breast following carbon tract localization. **Clin. Radiol.**, v. 53, p. 848-854, 1998.

RAMESH, H. S. J. *et al.* Long-term outcomes after ROLL lumpectomy. **Indian J. Surg. Oncol.**, v. 1, n. 1, p. 47-51, 2010.

RAMPAUL, R. S. *et al.* Randomized clinical trial comparing radioisotope occult lesion localization and wire-guided excision for biopsy of occult breast lesions. **Br. J. Surg.**, v. 91, p. 1575-1577, 2004.

RAPPAPORT, W. *et al.* Complications associated with needle localization biopsy of the breast. **Surg. Gynecol. and Obst.**, v. 172, p. 303-306, 1991.

RISSANEN, T. J. *et al.* Wire localized biopsy of breast lesions: a review of 425 cases found in screening or clinical mammography. **Clin. Radiol.**, v. 47, p. 14-22, 1993.

RONKA, R. *et al.* Radio-guided occult lesion localization in patients undergoing breast – conserving surgery and sentinel node biopsy. **Am. J. Surg.**, v. 187, p. 491-496, 2004.

ROSE, A. *et al.* Carbon localization of impalpable lesions. **Breast**, v. 12, p. 264–269, 2003.

RUIZ–DELGADO, M. L.; LÓPEZ–RUIZ, J. A.; SÁIZ–LÓPEZ, A. Abnormal mammography and sonography associated with foreign-body giant-cell reaction after stereotactic vacuum – assisted breast biopsy. **Acta Radiologica**, v. 10, p. 1112-1118, 2008.

SAJID, M. S. *et al.* Comparison of radioguided occult lesion localization (ROLL) and wire localization for non-palpable breast cancers: a meta-analysis. **Journal of Surgical Oncology**, v. 105, p. 852-858, 2012.

SIERRA GARCIA, D. A.; GOMEZ EMBUENA, D. A. Avances de la cirugía del cáncer de mama con la colaboración de la medicina nuclear. **Anales de la Real Academia Nacional de Medicina**, v. 126, n. 2, p. 323- 338, 2009

SVANE, G. A stereotactic technique for preoperative marking of non-palpable breast lesions. **Acta Radiol.**, v. 24, p. 145-151, 1983.

THIND, S. R. *et al.* Radioguided localization of clinically occult breast lesions (ROLL): a DGH experience. **Clin. Radiol.**, v. 60, p. 681-686, 2005.

VAN ESSER, S. *et al.* Radio guided occult lesion localization (ROLL) for non-palpable invasive breast cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 98, p. 526–529, 2008a.

VAN ESSER, S. *et al.* The efficacy of 'Radio guided Occult Lesion Localization' (ROLL) versus 'Wire-guided Localization' (WGL) in breast conserving surgery for non-palpable breast cancer: a randomized clinical trial – ROLL study. **BMC Surgery**, v. 8, n. 9, 2008b. doi:10.1186/1471-2482-8-9.

VAN RIJK, M. C. *et al.* Sentinel node biopsy and concomitant probe-guided tumor excision of nonpalpable breast cancer. **Ann. Surg. Oncol.**, v. 14, p.627-632, 2007.

VERNET-TOMAS, M. M. *et al.* Factors affecting surgical margins in nonpalpable breast tumors excised with the radioguided occult lesion localization approach. **The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 37, n. 5, p. 422-427, 2011.

WOLL, J. P. P. *et al.* Impact of radioguided occult lesion localization on the correct excision of malignant breast lesions: effect of histology and tumor size. **Ann. Nucl. Med.**, v. 25, p. 197–203, 2011.

ZGAJNAR, I. *et al.* Guided occult lesion localization (ROLL) of the non palpable breast lesions. **Neoplasma**, v. 51, p. 385-389, 2004.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS PELA TÉCNICA ROLL – AVALIAÇÃO PESO, VOLUME E MARGENS.....	54
APÊNDICE 2- BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS PELA TÉCNICA ROLL – AVALIAÇÃO RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NÚMERO DE BLOCOS.....	55
APÊNDICE 3 - BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS COM TÉCNICA DE CARVÃO – AVALIAÇÃO PESO, VOLUME E MARGENS	56
APÊNDICE 4 - BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS COM TÉCNICA DE CARVÃO – AVALIAÇÃO RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NÚMERO DE BLOCOS.....	57

**APÊNDICE 1 - BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS PELA TÉCNICA
ROLL – AVALIAÇÃO PESO, VOLUME E MARGENS**

Grupo	N EXAME	IDADE	TIPO LESÃO	HISTOLOGIA	TAMANHO AP (cm)	PESO (g)	VOLUME (cm3)	MARGENS
ROLL	08/B03511	58	nódulo	papiloma intra-ductal + HDA	0,9		60,8	livres
ROLL	08B04186	25	área hipoecóica	carcinoma invasor	0,2	40	120,0	livres
ROLL	08B04214	55	nódulo	carcinoma ductal in situ	0,8	10	22,5	comprometida
ROLL	08/B05567	65	nódulo	carcinoma ductal in situ	1,5	15	60,0	comprometida
ROLL	08/B05598	53	nódulo	carcinoma ductal in situ	0,7		12,0	comprometida
ROLL	09/B00972	30	nódulo	adenose esclerosante	0,7		17,5	livres
ROLL	09/B01491	47	nódulo	Fibroadenoma	2,2	20	54,0	livres
ROLL	09/B01491	47	nódulo	padrão fibroadenomatóide	2	10	36,0	livres
ROLL	09/B02359	45	microcalcificações	adenose esclerosante + atipia epitelial plana	2,2	10	12,0	comprometida
ROLL	09/B02370	62	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	1	25	87,5	comprometida
ROLL	09/B02214	41	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	0,7	50	160,0	livres
ROLL	09/B04427	37	nódulo	alt proliferativa sem atipias			9,0	livres
ROLL	09/B04514	31	nódulo	alt proliferativa sem atipias		10	3.5x2x1.5	livres
ROLL	09/B03824	45	nódulo	fibroadenoma complexo	1,5	15	60,0	livres
ROLL	09/B04579	37	nódulo	hiperplasia ductal atípica	2,5	15	36,0	livres
ROLL	09/B04687	63	microcalcificações	papiloma intra-ductal + HDA	0,6	25	100,1	livres
ROLL	09/B04824	52	nódulo	carcinoma ductal invasor	1	83	240,0	livres
ROLL	09/B06323	42	nódulo	carcinoma ductal invasor	0,9	53	280,0	livres
ROLL	09/B06700	67	nódulo	carcinoma ductal invasor	0,5	50	87,5	comprometida
ROLL	09/B06751	50	nódulo	carcinoma lobular pleomórfico	0,8	20	60,0	livres
ROLL	09/B07163	49	nódulo	fibrose estromal + adenose esclerosante	0,5	10	48,0	livres
ROLL	09/B07349	35	nódulo	Fibroadenoma	0,8	10	17,3	livres
ROLL	09/B07514	32	microcalcificações	adenose esclerosante			27,0	livres
ROLL	09/B07527	57	nódulo	fibroadenoma + atipia epitelial plana	0,8		12,0	livres
ROLL	10/B00054	50	nódulo	atipia epitelial plana	0,8	15	14,0	livres
ROLL	10/B00580	44	nódulo	carcinoma ductal invasor	1	30	90,0	livres
ROLL	10/B00697	78	nódulo	carcinoma ducto-lobular invasor	2,5	80	236,3	livres
ROLL	10/B00783	50	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	1,6	28	48,0	livres
ROLL	10/B01042	69	assimetria focal	carcinoma ductal invasor	1,5	90	167,2	livres
ROLL	10/B01304	59	microcalcificações	hiperplasia ductal usual	1,6	35	48,0	livres
ROLL	10/B01944	47	nódulo	fibroadenoma + hiperplasia ductal usual	1,3	10	13,8	comprometida
ROLL	10/B01944	47	nódulo	Hiperplasia ductal usual + fibrose estromal	0,5	10	20,1	comprometida
ROLL	10/B02516	66		adenose esclerosante		165	643,5	livres
ROLL	10/B02585	40	nódulo	carcinoma lobular pleomórfico	1,8	45	96,3	comprometida
ROLL	10/B03438	84	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	1,2	70	240,0	livres
ROLL	10/B03726	46	microcalcificações	HDA + HLA	1,5	14	25,6	livres
ROLL	10/B04141	36	nódulo	carcinoma ductal invasor	1	72	144,0	livres
ROLL	11/B01413		nódulo	carcinoma ducto-lobular invasor	1,5	98	234,0	comprometida
ROLL	11/B02886	46	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	0,9	64	105,0	livres
ROLL	11/B08566	66	nódulo	carcinoma ductal invasor	0,8	74	277,9	livres
ROLL	12/B00124	44	nódulo	Fibroadenoma	1		3,8	livres
ROLL	12/B00679	57	área hipoecóica	carcinoma ductal in situ	1,2	60	46,5	Livres

**APÊNDICE 2 - BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS PELA TÉCNICA
ROLL – AVALIAÇÃO RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NÚMERO DE
BLOCOS**

Grupo	N EXAME	TIPO LESÃO	HISTOLOGIA	LINF./ CGA	CEL.GIG/CGA	NEUT/CGA	N BLOCOS
ROLL	08/B03511	Nódulo	papiloma intra-ductal + HDA	0	0	0	11
ROLL	08B04186	área hipoeccóica	carcinoma invasor	0	0	0	13
ROLL	08B04214	nódulo	carcinoma ductal in situ	0	0	0	9
ROLL	08/B05567	nódulo	carcinoma ductal in situ	0	0	0	12
ROLL	08/B05598	nódulo	carcinoma ductal in situ	0	0	0	7
ROLL	09/B00972	nódulo	adenose esclerosante	0	0	0	7
ROLL	09/B01491	nódulo	Fibroadenoma	0	0	0	9
ROLL	09/B01491	nódulo	padrão fibroadenomatóide	0	0	0	7
ROLL	09/B02359	microcalcificações	adenose esclerosante + atipia epitelial plana	0	0	0	8
ROLL	09/B02370	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	0	0	0	7
ROLL	09/B02214	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	0	0	0	14
ROLL	09/B04427	nódulo	alt proliferativa sem atipias	0	0	0	6
ROLL	09/B04514	nódulo	alt proliferativa sem atipias	0	0	0	10
ROLL	09/B03824	nódulo	fibroadenoma complexo	0	0	0	8
ROLL	09/B04579	nódulo	hiperplasia ductal atípica	0	0	0	9
ROLL	09/B04687	microcalcificações	papiloma intra-ductal + HDA	0	0	0	7
ROLL	09/B04824	nódulo	carcinoma ductal invasor	0	0	0	7
ROLL	09/B06323	nódulo	carcinoma ductal invasor	0	0	0	8
ROLL	09/B06700	nódulo	carcinoma ductal invasor	0	0	0	7
ROLL	09/B06751	nódulo	carcinoma lobular pleomórfico	0	0	0	7
ROLL	09/B07163	nódulo	fibrose estromal + adenose esclerosante	0	0	0	12
ROLL	09/B07349	nódulo	Fibroadenoma	0	0	0	7
ROLL	09/B07514	microcalcificações	adenose esclerosante	0	0	0	6
ROLL	09/B07527	nódulo	fibroadenoma + atipia epitelial plana	0	0	0	6
ROLL	10/B00054	nódulo	atipia epitelial plana	0	0	0	8
ROLL	10/B00580	nódulo	carcinoma ductal invasor	0	0	0	9
ROLL	10/B00697	nódulo	carcinoma ducto-lobular invasor	0	0	0	9
ROLL	10/B00783	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	presente	0	0	10
ROLL	10/B01042	assimetria focal	carcinoma ductal invasor	0	0	0	7
ROLL	10/B01304	microcalcificações	hiperplasia ductal usual	0	0	0	5
ROLL	10/B01944	nódulo	fibroadenoma + hiperplasia ductal usual	0	0	0	6
ROLL	10/B01944	nódulo	hiperplasia ductal usual + fibrose estromal	0	0	0	7
ROLL	10/B02516		adenose esclerosante	0	0	0	9
ROLL	10/B02585	Nódulo	carcinoma lobular pleomórfico	0	0	0	8
ROLL	10/B03438	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	0	0	0	8
ROLL	10/B03726	microcalcificações	HDA + HLA	0	0	0	13
ROLL	10/B04141	Nódulo	carcinoma ductal invasor	0	0	0	11
ROLL	11/B01413	Nódulo	carcinoma ducto-lobular invasor	0	0	0	7
ROLL	11/B02886	microcalcificações	carcinoma ductal in situ	0	0	0	6
ROLL	11/B08566	Nódulo	carcinoma ductal invasor	0	0	0	4
ROLL	12/B00124	Nódulo	Fibroadenoma	0	0	0	5
ROLL	12/B00679	área hipoeccóica	carcinoma ductal in situ	0	0	0	12

APÊNDICE 3 - BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS COM TÉCNICA DE CARVÃO – AVALIAÇÃO PESO, VOLUME E MARGENS

Grupo	N EXAME	IDADE	TIPO LESÃO	HISTOLOGIA	TAMANHO AP (cm)	PESO (g)	VOLUME (cm3)	MARGENS
CARVÃO	08BO0043	43	nódulo	fibroadenoma	0,9	9	22,5	livres
CARVÃO	08AN080130	64	nódulo	fibroadenoma	1,3		1,8	livres
CARVÃO	08BO1078	64	nódulo	fibroadenoma	1	7	10,5	comprometida
CARVÃO	08BO1257	41	nódulo	fibroadenoma	1	10	28,4	livres
CARVÃO	08AN081746	52	nódulo	fibroadenoma	0,5		2,4	livres
CARVÃO	08BO3450	44	nódulo	fibroadenoma complexo	1,1	7	30,0	livres
CARVÃO	08BO3688	57	nódulo	carcinoma lobular infiltrante	1,2	9	16,8	comprometida
CARVÃO	08BO3913	49	nódulo	fibroadenoma	1,2	97	224,0	livres
CARVÃO	08BO4020	26	nódulo	fibroadenoma	1,5		6,8	livres
CARVÃO	08BO4155	54	nódulo	hiperplasia ductal atípica + papiloma intraductal	0,6		0,8	livres
CARVÃO	08BO5081	47	nódulo	fibroadenoma mamário	1,5	15	34,2	livres
CARVÃO	08BO5785	38	nódulo	adenose moderada	0,8		17,5	livres
CARVÃO	08BO6527	32	microcalcificações	condição fibrocística proliferativa + hiperplasia ductal usual	1,5	4	13,5	livres
CARVÃO	08BO6678	53	nódulo	leiomioma mamário	1,5	46	90,0	livres
CARVÃO	08BO6776	25	nódulo	fibroadenoma	1		6,6	livres
CARVÃO	08BO6776	25	nódulo	fibroadenoma	1,4		1,1	livres
CARVÃO	08BO6872	45	nódulo	fibroadenoma com atipias	1,2		16,0	livres
CARVÃO	08BO7329	33	nódulo	fibroadenoma complexo + neoplasia lobular in situ	1,2	23	56,9	livres
CARVÃO	08BO7331	27	nódulo	fibroadenoma	1,2	2	3,9	livres
CARVÃO	08BO7829	31	nódulo	fibroadenoma	1,3		17,5	livres
CARVÃO	08BO7981	53	nódulo	carcinoma ducto-lobular infiltrante	1	12	24,0	comprometida
CARVÃO	08BO8528	47	nódulo	papiloma intraductal	0,4		17,9	livres
CARVÃO	08BO8528	47	nódulo	carcinoma ductal infiltrante	1,4	51	105,0	livres
CARVÃO	08BO9418	50	microcalcificações	carcinoma lobular infiltrante	0,6	15	38,5	comprometida
CARVÃO	08BO9436	52	nódulo	fibroadenoma	0,5	4	11,3	livres
CARVÃO	08BO9733	53	nódulo	carcinoma ductal in situ	1,2	6	23,6	comprometida
CARVÃO	08BO010325	33	nódulo	hiperplasia fibroadenomatóide	0,6		1,3	livres
CARVÃO	08BO10325	33	nódulo	fibroadenoma	1,3		6,0	livres
CARVÃO	08BO10518	42	nódulo	fibroadenoma	1,2		17,5	livres
CARVÃO	08BO10697	54	nódulo	ectasia ductal + placas fibrosas	0,6	4	3,4	livres
CARVÃO	08BO11095	44	nódulo	carcinoma ductal in situ	1,2	192	554,4	livres
CARVÃO	08BO11445	66	nódulo	carcinoma ducto-lobular infiltrante	0,9	51	103,6	livres
CARVÃO	08BO12042	44	nódulo	fibroadenoma	0,5		3,4	livres
CARVÃO	08BO12425	48	nódulo	carcinoma tubular infiltrante	0,9	17	48,1	comprometida
CARVÃO	08BO12655	40	nódulo	fibroadenoma	0,8		5,5	livres
CARVÃO	08BO12657	39	nódulo	fibroadenoma	1,3	2	7,0	livres
CARVÃO	08BO12847	55	nódulo	carcinoma ductal infiltrante	1,2	56	189,0	livres
CARVÃO	08BO14799	53	nódulo	condição fibrocística proliferativa sem atipias	1,2	5	10,2	livres
CARVÃO	09BO05984	62	nódulo	carcinoma ductal infiltrante	0,7	13	34,0	comprometida
CARVÃO	09BO05984	62	microcalcificações	carcinoma intraductal	2,8	6	9,8	comprometida
CARVÃO	09BO7120	58	nódulo	fibroadenoma	0,7	16	36,8	livres
CARVÃO	09BO07712	41	nódulo	adenomioepitelioma	0,6		3,3	livres

APÊNDICE 4 - BANCO DE DADOS DAS PACIENTES MARCADAS COM TÉCNICA DE CARVÃO – AVALIAÇÃO RESPOSTA INFLAMATÓRIA E NÚMERO DE BLOCOS

Grupo	N EXAME	TIPO LESÃO	HISTOLOGIA	LINFOCITOS/ CGA	CELS GIGANTES/CGA	NEUTRÓFILOS /CGA	N de BLOCOS
CARVAO	08BO0043	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	presente	5
CARVAO	08AN080130	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	presente	1
CARVAO	08BO1078	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	raros	3
CARVAO	08BO1257	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	presente	2
CARVAO	08AN081746	nódulo	fibroadenoma	raros	presente	presente	1
CARVAO	08BO3450	nódulo	fibroadenoma complexo	presente	presente	0	2
CARVAO	08BO3688	nódulo	carcinoma lobular infiltrante	raros	presente	raros	5
CARVAO	08BO3913	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	raros	2
CARVAO	08BO4020	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	presente	1
CARVAO	08BO4155	nódulo	hiperplasia ductal atípica + papiloma intraductal	raros	presente	0	1
CARVAO	08BO5081	nódulo	fibroadenoma mamário	presente	presente	0	4
CARVAO	08BO5785	nódulo	adenose moderada	presente	presente	0	4
CARVAO	08BO6527	microcalcificações	condição fibrocística proliferativa + hiperplasia ductal usual	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO6678	nódulo	leiomioma mamário	presente	presente	raros	1
CARVAO	08BO6776	nódulo	fibroadenoma	raros	raros	0	1
CARVAO	08BO6776	nódulo	fibroadenoma	raros	raros	0	1
CARVAO	08BO6872	nódulo	fibroadenoma com atipias	raros	presente	presente	1
CARVAO	08BO7329	nódulo	fibroadenoma complexo + neoplasia lobular in situ	presente	presente	0	5
CARVAO	08BO7331	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO7829	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO7981	nódulo	carcinoma ducto-lobular infiltrante	presente	presente	presente	6
CARVAO	08BO8528	nódulo	papiloma intraductal	presente	presente	presente	3
CARVAO	08BO8528	nódulo	carcinoma ductal infiltrante	presente	presente	presente	4
CARVAO	08BO9418	microcalcificações	carcinoma lobular infiltrante	presente	presente	presente	5
CARVAO	08BO9436	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	0	2
CARVAO	08BO9733	nódulo	carcinoma ductal in situ	raros	presente	0	3
CARVAO	08BO010325	nódulo	hiperplasia fibroadenomatóide	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO10325	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO10518	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO10697	nódulo	ectasia ductal + placas fibrosas	raros	presente	presente	3
CARVAO	08BO11095	nódulo	carcinoma ductal in situ	presente	presente	0	10
CARVAO	08BO11445	nódulo	carcinoma ducto-lobular infiltrante	presente	raros	presente	3
CARVAO	08BO12042	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO12425	nódulo	carcinoma tubular infiltrante	presente	presente	0	4
CARVAO	08BO12655	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	0	1
CARVAO	08BO12657	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	presente	1
CARVAO	08BO12847	nódulo	carcinoma ductal infiltrante	presente	presente	raros	3
CARVAO	08BO14799	nódulo	condição fibrocística proliferativa sem atipias	presente	presente	0	4
CARVAO	09BO05984	nódulo	carcinoma ductal infiltrante	presente	presente	0	5
CARVAO	09BO05984	microcalcificações	carcinoma intraductal	presente	presente	presente	4
CARVAO	09BO7120	nódulo	fibroadenoma	presente	presente	raros	2
CARVAO	09BO07712	nódulo	adenomioepitelioma	0	presente	0	2

ANEXO – CARTA DE APROVAÇÃO



Curitiba, 12 de maio de 2011.

Ilmo (a) Sr. (a)
Janiceli Blanca Carlotto Hablich Silvestre
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: “LOCALIZAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE LESÕES NÃO PALPÁVEIS DA MAMA: COMPARAÇÃO ENTRE DOIS MÉTODOS: ROLL X CARVÃO – AVALIAÇÃO DE ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS E RESPOSTA INFLAMATÓRIA”, foi analisado com pendência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de abril de 2011. Após, analisada a pendência encaminhada pela pesquisadora, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 12 de maio de 2011. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0066.0.208.000-11
Registro CEP: 2476.083/2011-04

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 12 de novembro de 2011.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clinicas/UFPR